

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平6-502178

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成6年(1994)3月10日

(51) Int.Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 487/04	1 4 4	7019-4C	
A 6 1 K 31/53	A D U	9360-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 26 頁)

(21) 出願番号	特願平4-501770
(86) (22) 出願日	平成3年(1991)12月26日
(85) 翻訳文提出日	平成4年(1992)8月27日
(86) 国際出願番号	P C T / J P 9 1 / 0 1 7 6 8
(87) 国際公開番号	W O 9 2 / 1 2 1 5 4
(87) 国際公開日	平成4年(1992)7月23日
(31) 優先権主張番号	9 0 2 8 2 1 7 . 9
(32) 優先日	1990年12月31日
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)
(31) 優先権主張番号	9 1 1 3 0 1 7 . 9
(32) 優先日	1991年6月17日
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)

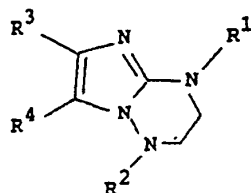
(71) 出願人	藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(72) 発明者	奥 照夫 茨城県つくば市大字緑が丘8-2
(72) 発明者	川合 吉夫 茨城県牛久市柏田町街区13-46-1
(72) 発明者	丸澤 宏 神奈川県横浜市港北区勝田南1-1-31-402
(72) 発明者	田中 洋和 茨城県土浦市乙戸南1-4-8
(74) 代理人	弁理士 吉川 俊雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イミダゾトリアジン誘導体

(57) 【要約】

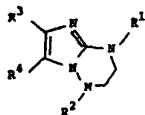
一般式:



[式中、R¹は水素、低級アルキルまたはアシル、R²は水素またはアシル、R³は適当な置換基を有していてもよいアシル、等およびR⁴は、適当な置換基を有していてもよい複素環基等を意味する] で示される薬剤として有用である新規なイミダゾトリアジン誘導体および医薬として許容されるその塩類。

請求の範囲

1. 式



(式中、R¹ は水素、低級アルキルまたはアリル、

R² は水素またはアリル、

R³ は適当な置換基を有しているもよいアリール、または適当な置換基を有しているもよい複素環基、および

R⁴ は適当な置換基を有しているもよい複素環基、複素環（低級）アルキル、複素環チオまたは複素環スルフィニルをそれぞれ意味する）で示される化合物および塩類として許容される塩。

2. R¹ が水素、低級アルキル、適当な置換基1〜5個を有しているもよい低級または高級アルカノイル、適当な置換基1または2個を有しているもよいカルバモイル、適当な置換基1〜3個を有しているもよい低級アルキルスルホニル、適当な置換基1〜3個を有しているもよいアリールスルホニル、適当な置換基1〜3個を有しているもよいアリールカルボニル、シクロ（低級）アルキルカルボニル、適当な置換基1〜3個を有しているもよいアル（低級）アルカノイル、適当な置換基1〜3個を有しているもよいアル（低級）アルケノイル、または複素環カルボニル、

R² が水素、低級または高級アルカノイル、適当な置換基1または2個を有しているもよいカルバモイル、または低級アルキルスルホニル、

R³ が、ハロゲン、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキル、保護されたヒドロキシ（低級）アルキル基、カルボキ

ルおよびハロゲンよりなる群から選ばれた1または2個の置換基を有しているもよい（複素原子）または2個を含有する不飽和5または6員複素環基、または低級アルキルを有しているもよい複素原子1〜2個を含有する不飽和複合複素環基、

R⁴ が保護されたカルボキシ、カルボキシ、ハロゲンおよび低級アルキルよりなる群から選ばれた1〜3個の置換基を有しているもよい複素原子1〜4個を含有する不飽和5または6員複素環基、保護されたカルボキシ、カルボキシ、ハロゲンおよび低級アルキルよりなる群から選ばれた1〜3個の置換基を有しているもよい複素原子1〜4個を含有する不飽和複合複素環基、ピリジル（低級）アルキル、ピリジルチオまたはピリジルスルフィニルである請求項2記載の化合物。

4. R¹ が水素；低級アルキル；ハロゲン、低級アルコキシおよびN、N-ジ（低級）アルキルアミノよりなる群から選ばれた1〜5個の置換基を有しているもよいC₆-C₁₀アルカノイル；モノ（またはジ）低級アルキルカルバモイル；1〜3個のハロゲンを有しているもよい低級アルキルスルホニル；モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルを有しているもよいフェニルスルホニル；カルボキシまたは保護されたカルボキシを有しているもよいフェニルカルボニル；

シクロ（C₅-C₆）アルキルカルボニル；

低級アルコキシおよびハロゲンよりなる群から選ばれた1または2個の置換基を有しているもよいフェニル（低級）アルカノイル；

低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシおよび保護されたヒドロキシよりなる群から選ばれた1〜3個の置換基を有しているもよいフェニル（低級）アルケノイル；ピリジルカルボニル；

モルホリニルカルボニル；またはチエニルカルボニル；

R² がモノ（またはジまたはトリ）ハロフェニル、モノ（またはジまたはトリ）ハロナフチル、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルフェニル、ヒドロキシ（低級）アルキルフェニル、カルボキシフェニル、保護されたカルボキシフェニル、モノ（またはジまたはトリ）ハロピフェニル、

低級アルキルまたはハロゲンを有しているもよいチエニル、または低級アルキル

シ、保護されたカルボキシおよびモノ（またはジまたはトリ）ハロアリールよりなる群から選ばれた1〜3個の置換基を有しているもよいアリール；または適当な置換基1〜3個を有しているもよい複素環基、および

R³ が、保護されたカルボキシ、カルボキシ、ハロゲンおよび低級アルキルよりなる群から選ばれた1〜3個の置換基を有しているもよい複素環基；複素原子1〜4個を含有する不飽和5または6員複素環基（低級）アルキル、複素原子1〜4個を含有する不飽和5または6員複素環チオ、または複素原子1〜4個を含有する不飽和5または6員複素環スルフィニルである請求項1記載の化合物。

3. R¹ が水素；低級アルキル；ハロゲン、低級アルコキシおよびN、N-ジ（低級）アルキルアミノよりなる群から選ばれた1〜5個の置換基を有しているもよい低級または高級アルカノイル；モノ（またはジ）低級アルキルカルバモイル；1〜3個のハロゲンを有しているもよい低級アルキルスルホニル；モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルを有しているもよいアリールスルホニル；カルボキシおよび保護されたカルボキシよりなる群から選ばれた1または2個の置換基を有しているもよいアリールカルボニル；シクロ（C₅-C₆）アルキルカルボニル；低級アルコキシおよびハロゲンよりなる群から選ばれた1または2個の置換基を有しているもよいアル（低級）アルカノイル；低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシおよび保護されたヒドロキシよりなる群から選ばれた1〜3個の置換基を有しているもよいアル（低級）アルケノイル；複素原子1〜4個を含有する不飽和5または6員複素環カルボニル；複素原子1〜2個および複素原子1〜3個を含有する飽和5または6員複素環カルボニル；または複素原子1〜2個を含有する不飽和5または6員複素環カルボニル；

R² が水素、

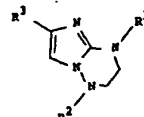
低級アルカノイル、モノ（またはジ）低級アルキルカルバモイル、または低級アルキルスルホニル、

R³ がハロゲン、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキル、保護されたヒドロキシ（低級）アルキル、カルボキシ、保護されたカルボキシおよびモノ（またはジまたはトリ）ハロアリールよりなる群から選ばれた1または2個の置換基を有しているもよいアリール、低級アルキ

ルを有しているもよいベンゾチエニル、

R⁴ がジヒドロピリジル、ピリジル、キノリル、ジヒドロキノリルまたはイミダゾリル、それぞれは保護されたカルボキシ、カルボキシ、ハロゲンおよび低級アルキルよりなる群から選ばれた1または2個の置換基を有しているもよい；ピリジル（低級）アルキル；ピリジルチオ；またはピリジルスルフィニルである請求項3記載の化合物。

5. (1) 式：



(式中、R¹ は水素、低級アルキルまたはアリル、

R² は水素、またはアリル、

R³ は適当な置換基を有しているもよいアリール、または適当な置換基を有しているもよい複素環基を意味する)

で示される化合物またはその塩類を、式：



(式中、X¹ は置換基、カルボキシまたは保護されたカルボキシ、および

R¹² および R¹³ はそれぞれ水素、または

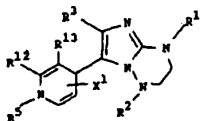
R¹² と R¹³ が結合されて式：



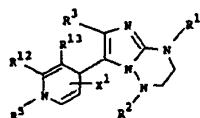
で置換される基を形成することを意味する)で示される化合物またはその塩類および式:



(式中、 R^5 は保護されたカルボキシ、および
 X^2 は置換基を意味する)で示される化合物またはその塩類と反応させ、式:

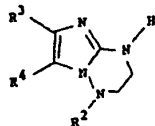


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^12 、 R^13 および X^1 はそれぞれ前と同じ意味である)で示される化合物またはその塩類を得るか、または
(2)式:

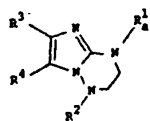


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^12 、 R^13 および X^1 はそれぞれ前と同じ意味である)またはその塩類を酸化反応に付して、式:

(4)式:

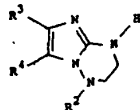


(式中、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味である)またはその塩類をアシル化反応に付して、式:



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味である)で示される化合物またはその塩類を得るか、または

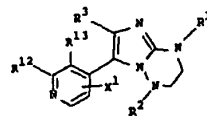
(5)式:



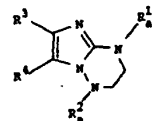
(式中、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味である)またはその塩類を、式:



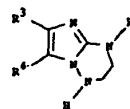
(式中、 R^6 は水素または $C_1 - C_5$ アルキルを意味する)で示される化合物



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^12 、 R^13 および X^1 はそれぞれ前と同じ意味である)で示される化合物またはその塩類を得るか、または
(3)式:

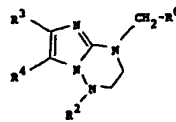


(式中、 R^1 はアシル、
 R^2 はアシル、
 R^3 は前と同じ意味であり、
 R^4 は適当な置換基を有していてもよい置換基、置換基(低級)アルキル、置換基ナオ、または置換基スルフィニルを意味する)またはその塩類をアシル化反応に付して、式:



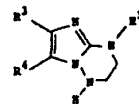
(式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味である)で示される化合物またはその塩類を得るか、または

を反応させ、次いで得られた化合物を還元反応に付すことにより、式:

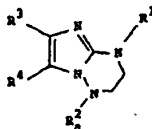


(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 はそれぞれ前と同じ意味である)で示される化合物またはその塩類を得るか、または

(6)式:

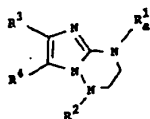


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味である)またはその塩類をアシル化反応に付して、式:

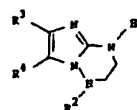


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味である)で示される化合物またはその塩類を得るか、または

(7) 式:

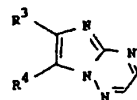


(式中、R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれ前と同じ意味である) またはその塩類を脱アルシル化反応に付して、式:

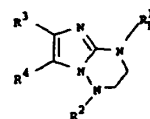


(式中、R¹、R²およびR⁴はそれぞれ前と同じ意味である) で示される化合物またはその塩類を得るか、または

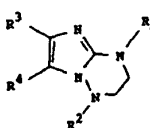
(8) 式:



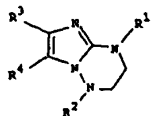
(式中、R³およびR⁴はそれぞれ前と同じ意味である) またはその塩類を還元反応に付して、式:



(式中、R²、R³およびR⁴はそれぞれ前と同じ意味であり、R¹は保護されたヒドロキシ基を有するアシルを意味する) またはその塩類をヒドロキシ保護基の脱離反応に付して、式:



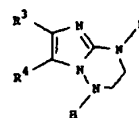
(式中、R²、R³およびR⁴はそれぞれ前と同じ意味であり、R¹はヒドロキシ基を有するアシルを意味する) を得ることとなる式:



(式中、R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれ前と同じ意味である) で示される化合物またはその塩類を得ることを特徴とするイミダゾリジン誘導体の製造法。

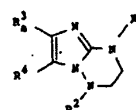
6. 活性成分としての請求項1の化合物または医薬として許容されるその塩類を医薬として許容される剤と混合して成る医薬組成物。

7. インターロイキン-1 (IL-1) の産生の阻害剤及び腫瘍壊死因子 (TNF) の産

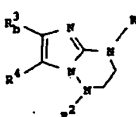


(式中、R³およびR⁴はそれぞれ前と同じ意味である) で示される化合物またはその塩類を得るか、または

(9) 式:



(式中、R¹、R²およびR⁴はそれぞれ前と同じ意味であり、R³は保護されたカルボキシ基を有するアリールを意味する) またはその塩類をカルボキシ保護基の脱離反応に付して、式:



(式中、R¹、R²およびR⁴はそれぞれ前と同じ意味であり、R³はカルボキシ基を有するアリールを意味する) で示される化合物またはその塩類を得るか、または

(10) 式:

8. 請求項1の化合物と医薬として許容されるその塩類をヒトまたは動物に投与する事からなるインターロイキン-1 (IL-1) 及び腫瘍壊死因子 (TNF) による病気を予防または治療する方法。

9. 請求項1の化合物又は医薬として許容されるその塩類を医薬として許容される剤と混合して成る医薬組成物の製造方法。

明細書

イミダゾリアジン誘導体

技術分野

この発明は薬剤として有用である新規なイミダゾリアジン誘導体と医薬として許容されるその塩類に関する。

従来の技術

例えば、米国特許第4,780,470号、同第4,778,806号、同第4,794,114号に記載されているように、インターロイキン-1 (IL-1) の産生を抑制する強力な活性を有する複素環式化合物がいくつか知られている。

発明の開示内容

この発明は新規なイミダゾリアジン誘導体に関する。更に具体的には、この発明は高活性を有する新規なイミダゾリアジン誘導体および医薬として許容されるその塩類、その製造方法、該誘導体およびその塩類からなる医薬組成および用途に関するものである。

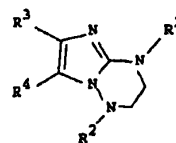
従って、この発明の目的はインターロイキン-1 (IL-1) の産生および腫瘍壊死因子 (TNF) の産生を抑制する強力な活性を有する新規で有用なイミダゾリアジン誘導体と医薬として許容されるその塩類を提供することである。

この発明の別の目的はイミダゾリアジン誘導体およびその塩類の製造方法を提供することである。

この発明の更に別の目的は前記イミダゾリアジン誘導体および医薬として許容されるその塩類からなる医薬組成を提供することである。

この発明の更に別の目的は人および動物における例えば慢性的炎症性病気、特定の自己免疫による病気、敗血症による器官の損傷などIL-1およびTNF由来の病気の予防や治療のための薬剤として前記イミダゾリアジン誘導体または医薬として許容されるその塩類の用途を提供することである。

この発明の目的とするイミダゾリアジン誘導体は新規であり、下記一般式 (I) で表すことができる。



(I)

【式中、R¹ は水素、低級アルキルまたはアリル、

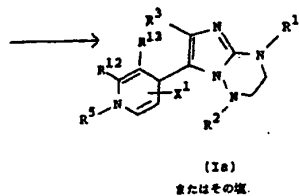
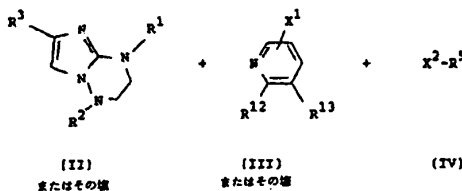
R² は水素またはアリル、

R³ は適当な置換基を有していてもよいアリール、または適当な置換基を有していてもよい複素環系、および

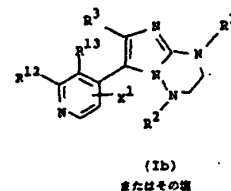
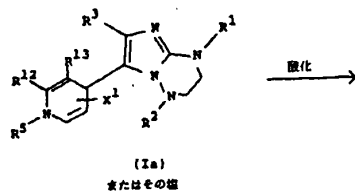
R⁴ は、適当な置換基を有していてもよい複素環系、複素環 (低級) アルキル、複素環チオ、または複素環スルフィニルを意味する】。

この発明の目的化合物 (I) は以下に示す製造法で製造することができる。

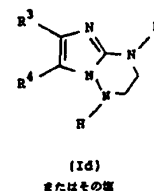
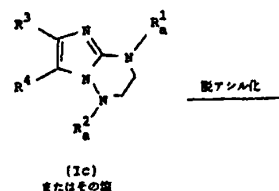
製造法 (1)



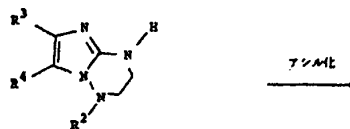
製造法 (2)



製造法 (3)

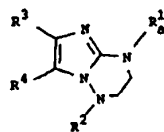


製造法 (4)



(Ie)

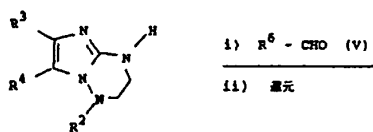
またはその塩



(If)

またはその塩

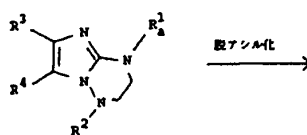
製造法 (5)



(Ie)

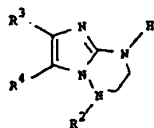
またはその塩

製造法 (7)



(If)

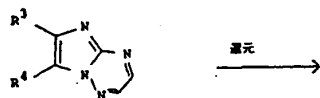
またはその塩



(Ie)

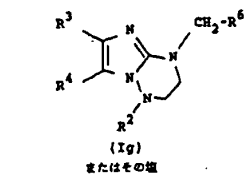
またはその塩

製造法 (8)



(X)

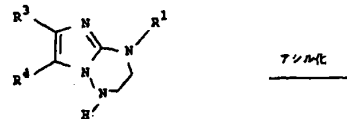
またはその塩



(Ig)

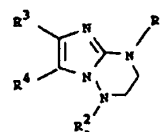
またはその塩

製造法 (6)



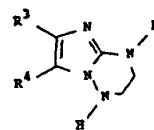
(Ih)

またはその塩



(Ii)

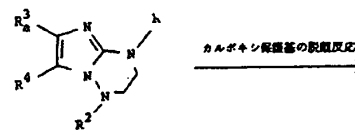
またはその塩



(Id)

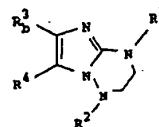
またはその塩

製造法 (9)



(Ij)

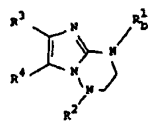
またはその塩



(Ik)

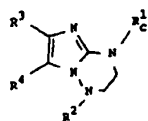
またはその塩

製造法 (10)



(II)
またはその塩

ヒドロキシ保護基の脱離反応



(IIa)
またはその塩

(式中、R¹、R²、R³ および R⁴ はそれぞれ同一の意味であり、
R¹ および R² はそれぞれ水素、あるいは R¹ および R² が結合されて式：



で表される基を形成し、

X¹ は酸塩基、カルボキシ基または保護されたカルボキシ基、

X² は酸塩基、

R³ は保護されたカルボキシ基、

R⁴ および R⁵ はそれぞれアシル、

R⁶ は水素または C₁-C₄ アルキル、

R⁷ は保護されたカルボキシ基を有するアリール、

R⁸ はカルボキシ基を有するアリール、

R⁹ は保護されたヒドロキシ基を有するアシル、および

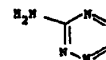
R¹⁰ はヒドロキシ基を有するアシルをそれぞれ意味する。

出発化合物 (I) および (X) は下記製造法によって製造することができる。

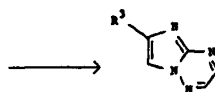
製造法 (A)



(VI)
またはその塩

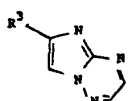


(VII)
またはその塩

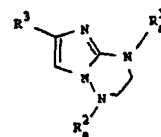
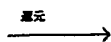


(VIII)
またはその塩

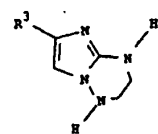
製造法 (B)



(IX)
またはその塩



(XI)
またはその塩



(XII)
またはその塩

製造法 (C)



(XIII)
またはその塩

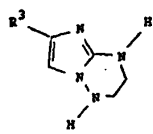


(XIV)
またはその塩

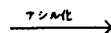


(XV)
またはその塩

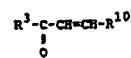
製造法 (D)



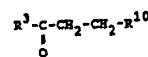
(XVI)
またはその塩



製造法 (E)

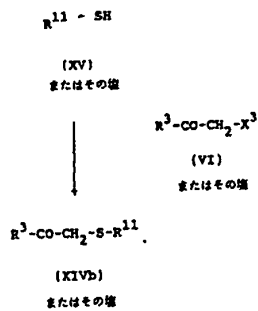


(XVIII)
またはその塩

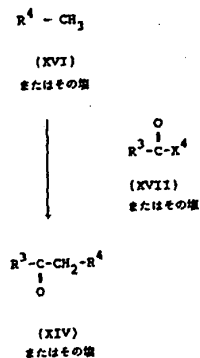


(XIX)
またはその塩

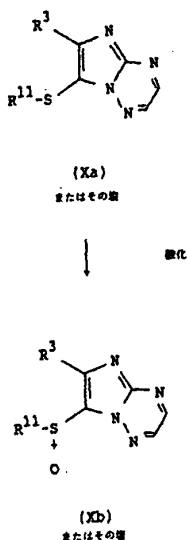
製造法 (F)



製造法 (G)

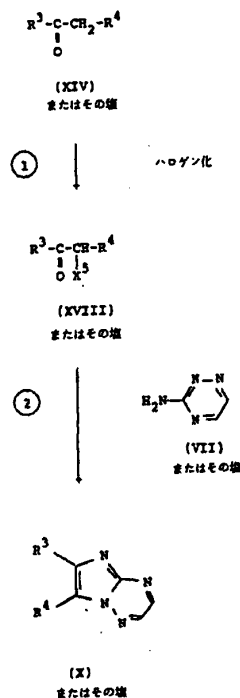


製造法 (H)



(式中、R¹、R²、R³ および R⁴ はそれぞれ前と同じ意味であり、
R¹¹ および R¹² はそれぞれ置換基、
X³ および X⁴ はそれぞれ酸基、および

製造法 (H)



X³ はハロゲンをそれぞれ意味する。

目的化合物 (1) の好適な置換基として許容される塩は、慣用の無毒性の塩すなわち各種塩基との塩ならびに置付加塩を挙げることができる。より具体的には、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）、アンモニウム塩のような無機塩基との塩、有機アミン塩（例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N、N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等）のような有機塩基との塩、無機置付加塩（例えば硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等）、有機カルボン置付加塩または有機スルホン置付加塩（例えば、酢酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）、塩基性アミノ酸または酸性アミノ酸との塩（例えば、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等）等が挙げられる。

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例および説明を以下詳細に説明する。

「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子 1 ないし 6 個（好ましくは 1 ないし 4 個）を意味するものとする。

「高級」とは、特に指示がなければ、炭素原子 7 ないし 20 個を意味するものとする。

好適な「低級アルキル基」および「置換基（低級）アルキル基」の好適な「低級アルキル」部分としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等のような直鎖又は分枝アルキル基、好ましくは、炭素原子 1~4 個を有するものが挙げられる。

好適な「アシル基」としては、カルバモイル、脂肪族アシル基および芳香族アシル基として示される芳香族あるいは置換脂肪族アシル基として示される置換基を含有するアシル基が挙げられる。

このようなアシル基は、例えば有機カルボン酸、有機炭酸、有機硫酸、有機スルホン酸および有機カルバミン酸から誘導されたアシル基であってもよい。

前記アシルの好適な例を以下に示す：

上記アルキル部分は、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素）；低级アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三ブチル、ペンチル、ヘキシル等）；低级アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、異ニオブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、等）；ヒドロキシ；カルボキシ；保護されたヒドロキシ；保護されたカルボキシ；モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低级）アルキル；N-N-ジ（低级）アルキルアルミニウム（例えば、N-N-ジメチルアルミニウム；N-N-ジエチルアルミニウム；N-N-ジプロピルアルミニウム；N-N-ジブチル

例え以下セトクシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチル
 ルオキシメチルエステル、パリールオキシメチルエステル、ピロリルオキシメ
 チルエステル、ヘキシルオキシメチルエステル、1（または2）-アセトキ
 シメチルエステル、1（または2または3）-アセトキシプロピルエステル、1
 （または2または3または4）-アセトキシブチルエステル、1（または2）-
 プロピオニルオキシメチルエステル、1（または2または3）-プロピオニル
 キシメチルエステル、1（または2）-ブチルオキシメチルエステル、1
 （または2）-イソブチルオキシメチルエステル、1（または2）-ピロリ
 ルオキシメチルエステル、1（または2）-ヘキシルオキシメチルエス
 テル、イソブチルオキシメチルエステル、2-エチルブチルオキシメチルエス

テル、3、3-ジメチルブチルオキシメチルエステル、1（または2）-ペンタノキシエチルエステル、等の低級アルカノールオキシ（低級）アルキルエステル；例えば2-メチルエチルエステル等の低級アルカノール（低級）アルキルエステル；

例えば2-ブトキシエチルエステル、2、2-2-トリクロロエチルエステル等のモノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル；

例えばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、2-メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステル、等の低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル、または（5-低級アルキル-2-オキソ-1、3-ジオキソール-4-イル）（低級）アルキルエステル（例えば、（5-メチル-2-オキソ-1、3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル、（5-エチル-2-オキソ-1、3-ジオキソール-4-イル）エチルエステル、（5-プロピル-2-オキソ-1、3-ジオキソール-4-イル）エチルエステル、等）；

例えばビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル；

例えばエチニルエステル、プロピニルエステル等の低級アルキニルエステル；例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェニルエステル、トリルエステル、ペンシドドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3、4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3、5-ジ第三級ブチルベンジルエステル等の適当な置換基1個以上を有しているモノ（またはジまたはトリ）フェニル（低級）アルキルエステルのような適当な置換基1個以上を有しているモノ（低級）アルキルエステル；例えばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メチルエステル、クニルエステル、等の適当な置換基1個以上を有しているモノアリルエステル；

フタリルエステル；等が挙げられる。

好適な「アリール」としては、フェニル、ナフチル等が挙げられる。

ヒドロキシリンを酸化させてピリジンまたはキノリンへ変換することができる。適当な酸化剤としては過酸、酸素、あるいはアルカリ金属アルコキシド（例えば、カリウム・n-ブトキシド）などが挙げられる。

反応は、通常、水、アルコール（例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、1-ブチルアルコール、等）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ジメチルアセトアミド、デカリン、テトラリン、N、N-ジメチルホルムアミドのような慣用の溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他のあらゆる有機溶媒中で行われる。これらの慣用の溶媒は水と混合して用いてもよい。

この反応の反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

製造法 (3)

化合物 (1d) またはその塩は、化合物 (1c) またはその塩を脱アシル化反応に付することにより製造することができる。

この反応は加水分解、還元等のような常法により行われる。

(i) 加水分解

加水分解は塩基または酸（ルイス酸も含む）の存在下で行うことが望ましい。好適な塩基としては、アルカリ金属（例えばナトリウム、カリウム、）これらの水酸化物または炭酸塩または炭酸水素塩、アルカリ金属低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、等）、水素化物（例えば、水素化リチウムアルミニウム、等）、トリアルキルアミン（例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等）、ピコリン、1、5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノン-5-エン；1、4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン、1、8-ジアザビシクロ [5.4.0] -ウンデカ-7-エン等のような雜環塩基または有機塩基が挙げられる。

好適な酸としては、有機酸（例えば酢酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、等）、無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素、等）が挙げられる。トリハロ酢酸（例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等）等のようなルイス酸を用いる脱アシル化はカチオン性触媒（例

好適な「置換基」としては、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素）等が挙げられる。

好適な「 (C_1-C_6) アルキル基」としては、メチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三級ブチル、ペンチル等のような直鎖または分枝アルキル基が挙げられる。

「適当な置換基を有しているモノアリール」中の適当な「置換基」としては、ハロゲン、保護されたカルボキシ基、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキル、カルボキシ、低級アルキル部分が上記に示したヒドロキシ（低級）アルキル、ハロゲンを1または2個有しているモノアリール、等が挙げられる。

「適当な置換基を有しているモノ置換基」中の適当な「置換基」としては、置換基、カルボキシ、低級アルキル、保護されたカルボキシ、等が挙げられる。

「置換基（低級）アルキル」、「置換基（オキシ）および置換基（フェニル）」中の好適な「置換基」としては、上記に示したものを挙げることができる。

以下、この発明の目的化合物および出発化合物の製造法を詳細に説明する。

製造法 (1)

化合物 (1a) またはその塩は、化合物 (II) またはその塩を化合物 (III) またはその塩および化合物 (IV) と反応させることにより製造することができる。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、酢酸のような慣用の溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他のあらゆる溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

製造法 (2)

化合物 (1b) またはその塩は、化合物 (1a) またはその塩を酸化反応に付することにより製造することができる。

酸化は慣用の方法で行われ、N-保護カルボキシ置換ジヒドロピリジンまたはジ

バニソール、チオアニソール、フェノール等）の存在下に行うことが望ましい。

反応は通常、水、アルコール（例えばメタノール、エタノール等）、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、これらの混合物のような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他のあらゆる溶媒中で行われる。液状塩基あるいは酸も溶媒として用いることができる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却下ないし加熱下で行われる。

(i) 還元

還元は化学的還元および触媒還元を含む常法によって行われる。

化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、例えば酢酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合せである。

触媒還元を使用される好適な触媒は、例えば、白金、白金触媒、白金、コロイド白金、酸化白金、白金等の白金触媒、例えばパラジウム触媒、パラジウム触媒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-炭素、パラジウム-炭素、パラジウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネーコバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等の銅触媒等のような常用のものである。

還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランのような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学的還元を使用する上記触媒が液体である場合には、それらを溶媒として使用することもできる。

この反応の反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

この反応においては、R'の保護されたカルボキシ基が反応中にカルボキシ基またはヒドロキシメチルに変化する場合およびR'の保護されたカルボキシ基が反応中にカルボキシ基に変化する場合もこの発明の範囲内に包含される。

製造法 (4)

目的化合物 (I) またはその塩は、化合物 (Ia) またはその塩をアシル化反応に付すことにより製造することができる。

このアシル化反応で用いられる好適なアシル化剤としては、式: $R-OH$ (IX) (式中 R はアシル) で示される慣用のアシル化剤またはその反応性誘導体もしくはその塩が挙げられる。

化合物 (IX) の好適な反応性誘導体としては酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル、イソシアネート等が挙げられる。その好適な例としては、酸塩化物; 酸アジド; 置換されたリン酸 (例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ワベンジリン酸、ハロゲン化リン酸等)、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、アルカンスルホン酸 (例えばメタンルホン酸、エタンルホン酸等)、硫酸、アルキル硫酸、脂肪族カルボン酸 (例えば、ピリジン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酸またはトリクロロ酢酸等) または芳香族カルボン酸 (例えば安息香酸等) のような酸との混合酸無水物; 脂肪族無水物; 環状酸酐無水物; イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性化アミド; または活性化エステル (例えば、シアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル $[(CH_3)_2N=CH-]$ エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等)、もしくはN-ヒドロキシ化合物 (例えばN, N-ジメチルヒドロキシラミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリジン、N-ヒドロキシスクシニミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール等) とのエステル; 置換または未置換アリアルイソシアネート; 置換または未置換低級アルキルイソシアネート; 等が挙げられる。これらの反応性誘導体は、使用すべき化合物 (IX) の種類によって、

製造法 (5)

化合物 (Ia) またはその塩は、化合物 (Ia) またはその塩を化合物 (7) またはその塩と反応させ、得られた化合物を還元反応に付すことにより製造することができる。

還元は化学的還元および触媒還元を含む常法によって行われる。

化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばヨウ化水素、酸化水素、リチウムアルミニウムハイドライド、ナトリウムボロハイドライド、ナトリウムシアノボロハイドライド、等の水素化合物または例えばスズ、亜鉛、鉄、等の金属または例えば塩化クロム、酢酸クロム、等の金属化合物と、例えば酢酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸、臭化水素酸、等の有機酸または無機酸との組合せである。

触媒還元を使用される好適な触媒は、例えば、白金板、白金触媒、白金、コロイド白金、酸化白金、白金、等の白金触媒、例えばパラジウム触媒、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-酢酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム、等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネ-ニッケル、等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネ-コバルト、等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネ-鉄、等の鉄触媒、例えば還元銅、ラネ-銅、ウルマン銅、等の銅触媒等のような常用のものである。

還元は通常、水、アルコール (例えばメタノール、エタノール、等)、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランのような反応に影響を及ぼさない常用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学的還元を使用する上記触媒が液体である場合には、それらを溶媒として使用することもできる。この反応の反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

製造法 (6)

化合物 (II) またはその塩は、化合物 (Ib) またはその塩をアシル化反応に付すことにより製造することができる。

これらの中から適宜選択することができる。

反応は、通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような慣用の溶媒または反応に影響を及ぼさないその他のあらゆる有機溶媒中で行われる。これらの慣用の溶媒は水と混合して用いてもよい。

化合物 (IX) を遊離酸またはその塩の形でこの反応に使用する場合は、反応を、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'-メチルホリノエチルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'- (4-ジエチルアミノシクロヘキシル) カルボジイミド; N, N'-ジエチルカルボジイミド; N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド; N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド; N, N'-カルボニルビス- (2-メチルイミダゾール) ; ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン; ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン; エトキシアセチレン; 1-アルコキシ-1-クロロエチレン; 重リン酸トリアルキル; ポリリン酸エチル; ポリリン酸イソプロピル; オキシ塩化リン (塩化ホスホリル) ; 三塩化リン; 塩化チオニル; 塩化オキサリル; トリフェニルホスフィン; 2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩; 2-エチル-5- (m-スルホフェニル) イソオキサゾリウムヒドロキシド分子内塩; 1- (p-クロロベンゼンスルホニルオキシ) -8-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール; N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、オキシ塩化リン等との反応によって調製したいわゆるビルスマイヤー試薬のような慣用の溶媒の存在下に行うことが望ましい。

反応はまた、アルカリ金属臭酸水素塩、トリ (低級) アルキルアミン、ピリジン、N- (低級) アルキルモルホリン、N, N-ジ (低級) アルキルベンジルアミン等のような能動または有機塩基の存在下に行なってもよい。

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下ないし加熱下で行われる。

この反応においては、 R^1 の水素が反応中にアシル基に変化する場合もこの発明の範囲内に包含される。

この反応は前記製造法 (4) と同様に行うことができ、したがって使用すべき試薬および例えば溶媒、反応温度等の条件については製造法 (4) の説明を参照すればよい。

製造法 (7)

化合物 (Ia) またはその塩は、化合物 (II) またはその塩をアシル化反応に付すことにより製造することができる。

この反応は前記製造法 (3) と同様に行うことができ、したがって使用すべき試薬および例えば溶媒、反応温度等の条件については製造法 (3) の説明を参照すればよい。

製造法 (8)

化合物 (Id) またはその塩は、化合物 (I) またはその塩を還元反応に付すことにより製造することができる。

この反応は前記製造法 (5) と同様に行うことができ、したがって使用すべき試薬および例えば溶媒、反応温度等の条件については製造法 (5) の説明を参照すればよい。

製造法 (9)

化合物 (Ik) またはその塩は、化合物 (Ij) またはその塩をカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

この反応は加水分解、還元等の常法により行われる。

この反応は前記製造法 (3) と同様に行うことができ、したがって使用すべき試薬および例えば溶媒、反応温度等の条件については製造法 (3) の説明を参照すればよい。

製造法 (10)

化合物 (Im) またはその塩は、化合物 (II) またはその塩をヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

この反応は加水分解、還元等のような常法により行われる。
この反応は前記製造法(3)と同様にして行うことができ、したがって使用するべき試薬および例えば溶媒、反応温度等の条件については製造法(3)の説明を参照すればよい。

製造法(A)

化合物(VIII)またはその塩は、化合物(VI)またはその塩を化合物(VII)またはその塩と反応させることにより製造することができる。
反応は通常、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、ベンゼン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、塩化エチレン、クロロホルム、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に影響を及ぼさないその他のあらゆる溶媒中で行われる。
反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

製造法(B)

化合物(IIa)またはその塩は、化合物(VIII)またはその塩を還元反応に付すことにより製造することができる。
この反応は前記製造法(5)と同様にして行うことができ、したがって使用するべき試薬および例えば溶媒、反応温度等の条件については製造法(5)の説明を参照すればよい。

製造法(C)

化合物(IIb)またはその塩は、化合物(IIa)またはその塩をアシル化反応に付すことにより製造することができる。
この反応は前記製造法(4)と同様にして行うことができ、したがって使用するべき試薬および例えば溶媒、反応温度等の条件については製造法(4)の説明を参照すればよい。

化合物(IX)またはその塩は、化合物(XVIII)またはその塩を化合物(VII)またはその塩と反応させることにより製造することができる。
この反応は前記製造法(A)と同様にして行うことができ、したがって使用するべき試薬および例えば溶媒、反応温度等の条件については製造法(A)の説明を参照すればよい。

製造法(I)

化合物(Xb)またはその塩は、化合物(Xa)またはその塩を酸化反応に付すことにより製造することができる。
酸化は酸素原子を酸化された炭素原子に導入する常法によって行われる。
好適な酸化剤は、例えば過ヨウ素ナトリウム等の過ヨウ素塩のような酸素塩、例えば過オキシ安息香酸、m-クロロ過オキシ安息香酸等のような過オキシ安息香酸、等である。
反応は、通常、水、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミドのような慣用の溶媒または反応に影響を及ぼさないその他のあらゆる有機溶媒中で行われる。これらの慣用の溶媒が親水性溶媒の場合は水と混合して用いてもよい。
この反応の反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加熱下に反応が行われる。
製造法(1)～(10)および(A)～(I)の目的および出発化合物およびそれらの反応性誘導体の好適な塩については、化合物(1)について例示したものを参照すればよい。
この発明の新規なイミダゾリアジン誘導体(1)と医薬として許容されるその塩類はインターロイキン-1(IL-1)の産生および腫瘍壊死因子(TNF)の産生を抑制する強力な活性を有するのでインターロイキン-1(IL-1)の産生の抑制剤および腫瘍壊死因子(TNF)の産生の抑制剤として有用である。
従って、新規なイミダゾリアジン誘導体(1)と医薬として許容されるその

製造法(D)

化合物(XIII)またはその塩は、化合物(XI)またはその塩を化合物(XII)またはその塩と反応させることにより製造することができる。
この反応は下記で説明される製造例4に記載の方法またはそれに類似した方法により実施される。

製造法(E)

化合物(XIVa)またはその塩は、化合物(XIII)またはその塩を還元反応に付すことにより製造することができる。
この反応は前記製造法(5)と同様にして行うことができ、したがって使用するべき試薬および例えば溶媒、反応温度等の条件については製造法(5)の説明を参照すればよい。

製造法(F)

化合物(XIVb)またはその塩は、化合物(XV)またはその塩を化合物(VI)またはその塩と反応させることにより製造することができる。
この反応は下記で説明される製造例7に記載の方法またはそれに類似した方法により行われる。

製造法(G)

化合物(XIV)またはその塩は、化合物(XVI)またはその塩を化合物(XVII)と反応させることにより製造することができる。
この反応は下記で説明される製造例8に記載の方法またはそれに類似した方法により実施される。

製造法(H)-1

化合物(XVIII)またはその塩は、化合物(XIV)またはその塩をハロゲン化反応に付すことにより製造することができる。
この反応は下記で説明される製造例6および9-(1)に記載の方法またはそれに類似した方法により行われる。

製造法(H)-2

塩類はインターロイキン-1(IL-1)および腫瘍壊死因子(TNF)による病気例えば慢性の炎症(例えば、リウマチ性関節炎、変形性関節症、など)、オステオポロシス、移植による拒絶、喘息、内毒素ショック(敗血症、播種性血管内凝固)、特定の自己免疫疾患(例えば、強直性脊椎炎、自己免疫血液疾患(例えば、溶血性貧血、再生不能貧血、純粋な赤血球貧血、特発性血小板減少症など)、全身性エリマトデス、多発性骨髄炎、強皮症、グーゲナー肉芽腫症、皮膚病変、活動性慢性肝炎、重症筋無力症、乾せん、特発性スパー、自己免疫炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病など)、内分泌性糖尿病、グレース病、サルコイドシス、多発性硬化症、厚膜胆汁性肝硬変、老年性白内障(真性糖尿病型)、ライター症候群、非感染性ブドウ膜炎、自己免疫性角膜炎(例えば、乾性角膜炎、春季結膜炎など)、間接性筋線維症、乾せん性関節炎、糸球体腎炎(例えば、ネフローゼ症候群(例えば、特発性ネフローゼ症候群、最小変化ネフローゼなど))、悪性腫瘍、エイズ関連症などの予防および治療に使用できる。

この発明の新規なイミダゾリアジン誘導体(1)と医薬として許容されるその塩類の有用性を示すために、イミダゾリアジン誘導体(1)の典型的な化合物の生体試験結果を以下に示す。

以下の試験において「実施例3-(1)」、「実施例3-(4)」、「実施例3-(5)」とはそれぞれの実施例で得られた化合物を示す。
(a) インターロイキン-1(IL-1)の産生を抑制する活性

1. 試験方法

ヒト末梢血単球を5%のCO₂の雰囲気中において37°Cで2日間、適当に希釈した試験化合物の存在下または非存在下でリボ核酸(1μg/10⁶個の細胞)で刺激した。培養上清をIL-1のエリザ(ELISA)で測定した。

試験化合物はジメチルスルフォキシドで10mMに溶解し、これを血清の入りないRPMI1640で希釈して用いた。

IL-1の量はサンドイッチ法を使用する市販のエリザキット(大塚アッセイ、日本)により測定した。IL-1βの検出感度は20pg/mlであった。

50%の抑制 (IC50) をもたらした抑制濃度は用量-反応曲線により算出した。

2. 試験結果

試験化合物	IC50 (M)
実施例3-(4)	1.3×10^{-7}
実施例3-(5)	1.5×10^{-7}

(b) 腫瘍増殖因子 (TNF) の産生を抑制する活性

1. 試験方法

ヒト末梢血単球を濃度5%のCO₂の雰囲気中において37°Cで2日間、適当に希釈した試験化合物の存在下または非存在下でリポ多糖 (1 μg/10⁶個の細胞) で刺激した。培養上清をTNFのエリザ (ELISA) で測定した。

TNFの量をサンドイッチ法を使用する市販のエリザキット (エンドゲン社、アメリカ合衆国) により測定した。TNFの検出感度は12 pg/mlであった。

50%の抑制 (IC50) をもたらした抑制濃度は用量-反応曲線より算出した。

2. 試験結果

試験化合物	IC50 (M)
実施例3-(1)	1.89×10^{-7}

治療用として投与するために、この発明の目的化合物 (I) および変型として許容されるその塩類は、経口投与、非経口投与および外用投与に適した有様もしくは無様固体状もしくは液状賦形剤のような医薬として許容される媒体と混合して、前記化合物を有効成分として含有する常用の医薬製剤の形で使用される。

ヒドロキシおよび保護されたヒドロキシよりなる群から選ばれた1〜3個の置換基を有していてもよいアル (低級) アルカノイル、最も好ましくは低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシおよび保護されたヒドロキシよりなる群から選ばれた1〜3個の置換基を有していてもよいフェニル (低級) アルケノイル、適当な置換基1〜3個を有していてもよいアル (低級) アルカノイル [さらに好ましくは低級アルコキシおよびハロゲンよりなる群から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよいアル (低級) アルカノイル、最も好ましくは低級アルコキシおよびハロゲンよりなる群から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよいフェニル (低級) アルカノイル]、または置換基カルボニル [さらに好ましくは、置換基原子1〜4個を含有する不飽和5または6員複素環カルボニル、置換基原子1〜2個および置換基原子1〜3個を含有する飽和5または6員複素環カルボニル、または置換基原子1〜2個を含有する不飽和5または6員複素環カルボニル、最も好ましくはモルホリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピリジルカルボニル]、

R¹ は水素、

低級または高級アルカノイル [さらに好ましくは低級アルカノイル]、適当な置換基1または2個を有していてもよいカルバモイル [さらに好ましくはモノ (またはジ) 低級アルキルカルバモイル]、または低級アルキルスルホニル、

R² は、ハロゲン、モノ (またはジまたはトリ) ハロ (低級) アルキル、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ (低級) アルキル基、カルボキシ、保護されたカルボキシおよびモノ (またはジまたはトリ) ハロアールよりなる群から選ばれた1〜3個の置換基を有していてもよいアール [さらに好ましくはハロゲン、モノ (またはジまたはトリ) ハロ (低級) アルキル、ヒドロキシ (低級) アルキル基、保護されたヒドロキシ (低級) アルキル基、カルボキシ、保護されたカルボキシおよびモノ (またはジまたはトリ) ハロアールよりなる群から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよいアール、最も好ましくはモノ (またはジまたはトリ) ハロフェニル、モノ (またはジまたはトリ) ハロナフチル、モノ (またはジまたはトリ) ハロ (低級) アルキルフェニル、ヒドロキシ (低級) アルキルフェニル、カルボキシフェニル、保護されたカルボキシフェニル、または

医薬製剤は錠剤、顆粒、錠剤、坐剤のような固体の形、または注射、吸入、点眼等のための溶液、懸濁液、エマルジョンなどのような液体の形とすればよい。

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、防腐剤もしくは乳化剤、緩衝液または通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

有効成分は通常、単位投与量0.01 mg/kg〜500 mg/kg、好ましくは0.01〜10 mg/kg〜100 mg/kg、を1日あたり1〜4回投与すればよい。しかしながら、上記投与量は、患者の年齢、体重、条件、投与方法によって増減してもよい。

目的化合物 (I) の好ましい実施態様は次の通りである。

R¹ は水素、低級アルキル、適当な置換基1〜5個を有していてもよい低級または高級アルカノイル [さらに好ましくはハロゲン、低級アルコキシおよびN-ワ (低級) アルキルアミノよりなる群から選ばれた1〜5個の置換基を有していてもよい低級または高級アルカノイル、最も好ましくはハロゲン、低級アルコキシおよびN-ワ (低級) アルキルアミノよりなる群から選ばれた1〜5個の置換基を有していてもよいC₁-C₁₀アルカノイル]、適当な置換基1または2個を有していてもよいカルバモイル [さらに好ましくはモノ (またはジ) 低級アルキルカルバモイル]、適当な置換基1〜3個を有していてもよい低級アルキルスルホニル [さらに好ましくは1〜3個のハロゲンを有していてもよい低級アルキルスルホニル]、適当な置換基1〜3個を有していてもよいアールスルホニル [さらに好ましくはモノ (またはジまたはトリ) ハロ (低級) アルキル、最も好ましくはモノ (またはジまたはトリ) ハロ (低級) アルキルを有していてもよいフェニルスルホニル]、適当な置換基1〜3個を有していてもよいアールカルボニル [さらに好ましくはカルボキシおよび保護されたカルボキシよりなる群から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよいアールカルボニル、最も好ましくはカルボキシまたは保護されたカルボキシを有していてもよいフェニルカルボニル、シクロ (低級) アルキルカルボニル [さらに好ましくはシクロ (C₃-C₆) アルキルカルボニル]、適当な置換基1〜3個を有していてもよいアル (低級) アルカノイル [さらに好ましくは低級アルキル、低級アルコキシ、

モノ (またはジまたはトリ) ハロビフェニル]、適当な置換基1〜3個を有していてもよい置換基 [さらに好ましくは低級アルキルおよびハロゲンよりなる群から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよい置換基原子1〜2個を含有する不飽和5または6員複素環基、または低級アルキルを有していてもよい置換基原子1〜2個を含有する不飽和5または6員複素環基、最も好ましくは低級アルキルまたはハロゲンを有していてもよいチエニル、低級アルキルを有していてもよいベンゾチエニル]、

R² は、保護されたカルボキシ、カルボキシ、ハロゲンおよび低級アルキルよりなる群から選ばれた1または3個 (より好ましくは1または2個) の置換基を有していてもよい置換基 [さらに好ましくは、置換基原子1〜4個を含有する不飽和5または6員複素環基または置換基原子1〜4個を含有する不飽和5または6員複素環基、最も好ましくはジヒドロピリジル、ピリジル、キノリル、ジヒドロキノリルまたはイミダゾリル]、置換基原子1〜4個を含有する不飽和5または6員複素環低級アルキル [さらに好ましくはピリジル (低級) アルキル]、置換基原子1〜4個を含有する不飽和5または6員複素環チオ [さらに好ましくはピリジリチオ]、または置換基原子1〜4個を含有する不飽和5または6員複素環スルフィニル [さらに好ましくはピリジルスルフィニル]。

以下、実施例に従ってこの発明をさらに詳細に説明する。

製造例1

(1) 3-アミノ-1,2,4-トリアジン (4.8g) と2-プロモ-4-フルオロアセトフェノン (5.43g) のエタノール中混合物 (40ml) を1時間還流する。冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン (180ml) とメタノール (40ml) の混合物に溶解する。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、活性炭で処理し、減圧下で濃縮する。残渣をメタノールから結晶化して、6-(4-フルオロフェニル) イミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (1.55g) を得る。残渣を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルを使用するクロマトグラフィーに付し (1%ジクロロメタン中メタノールで溶出し)、第2の収量 (0.64g) を得る。

mp : 183-184 °C
 IR (Nujol) : 3180, 1600, 1323, 1215, 1200, 1155, 1145, 840, 750 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 7.18 (2H, t, J=8Hz), 8.07 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.22 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=2Hz), 8.42 (1H, d, J=2Hz)

製造例1 (1) と同様にして下記化合物を得る。

(2) 6-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

mp : 174-176 °C
 IR (Nujol) : 1560, 1420, 1290, 1225, 1120, 1030, 1000, 900, 870, 760, 740 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 7.37-7.58 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.16 (1H, s), 8.36 (2H, s), 8.46 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=7Hz)

(3) 6-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

mp : 160-161 °C
 IR (Nujol) : 3120, 1595, 1485, 1470, 1320, 1230, 1220, 1140, 1030, 980, 875, 745 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 7.12 (2H, t, J=9Hz), 7.45 (1H, td, J=8Hz, 5Hz), 7.76-7.86 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=2Hz), 8.46 (1H, d, J=2Hz)

(4) 6-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

mp : 191-192 °C
 IR (Nujol) : 3090, 1220, 1155, 1085, 835, 775, 750 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 7.45 (2H, d, J=8Hz), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.25 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=2Hz), 8.45 (1H, d, J=2Hz)

(5) 6-(5-クロロチオフェン-2-イル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

(9) 6-(4-エトキシカルボニルフェニル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

mp : 193.5-195 °C
 IR (Nujol) : 1690, 1610, 1485, 1310, 1280, 1220, 1160, 1025 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 1.44 (3H, t, J=7Hz), 4.42 (2H, q, J=7Hz), 8.18 (4H, s), 8.38 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=2Hz), 8.48 (1H, d, J=2Hz)

(10) 6-(4-フルオロ-1-ナフチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

mp : 170.5-172 °C
 IR (Nujol) : 1600, 1520, 1350, 1320, 1260, 1240, 1220, 1090, 1030, 830, 780 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 7.27 (1H, t, J=9Hz), 7.56-7.79 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.23 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=2Hz), 8.50 (1H, d, J=2Hz), 8.77 (1H, m)

(11) 6-(5-プロモチオフェン-2-イル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

mp : 199.5-200.5 °C
 IR (Nujol) : 1580, 1520, 1495, 1465, 1360, 1280, 1220, 1200, 1145, 1025, 805 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 7.10 (1H, d, J=5Hz), 7.38 (1H, d, J=5Hz), 8.12 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=2Hz), 8.45 (1H, d, J=2Hz)

(12) 6-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

mp : 252.5-253.5 °C
 IR (Nujol) : 1565, 1520, 1305, 1225, 1150, 1140, 1030, 730 cm⁻¹

ジン

mp : 193-194 °C
 IR (Nujol) : 3100, 1140, 1025 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 6.85 (1H, d, J=4Hz), 7.40 (1H, d, J=4Hz), 8.10 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=2Hz), 8.42 (1H, d, J=2Hz)

(6) 6-(5-メチルチオフェン-2-イル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

mp : 176-177.5 °C
 IR (Nujol) : 1570, 1520, 1360, 1230, 1210, 1145, 1025, 805 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 2.57 (3H, s), 6.79 (1H, d, J=4Hz), 7.48 (1H, d, J=4Hz), 8.10 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=2Hz), 8.38 (1H, d, J=2Hz)

(7) 6-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

mp : 258-260 °C
 IR (Nujol) : 1520, 1480, 1320, 1240, 1220, 1200, 1155, 1030, 830, 750 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : CDCl₃ = 10:1, δ) : 7.15 (2H, d, J=9Hz), 7.63 (2H, dd, J=6Hz, 9Hz), 7.70 (2H, d, J=9Hz), 8.11 (2H, d, J=9Hz), 8.37 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=2Hz), 8.48 (1H, d, J=2Hz)

(8) 6-(3-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

mp : 171-172.5 °C
 IR (Nujol) : 3125, 1440, 1340, 1310, 1220, 1160, 1115, 1095, 1070 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 7.57-7.71 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=8Hz), 8.31-8.37 (2H, m), 8.38 (1H, d, J=2Hz), 8.48 (1H, d, J=2Hz)

NMR (CDCl₃, δ) : CDCl₃ = 8:1, δ) : 2.75 (3H, s), 7.38-7.48 (2H, m), 7.82 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=2Hz), 8.48 (1H, d, J=2Hz)

製造例2

(1) 6-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン (2.19g) と水酸化ナトリウム (584mg) の無水エタノール (25ml) 中混合物を2時間還流する。冷却後、反応混合物を氷水中に注ぐ。生成した固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、6-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン (1.917g) を得る。

mp : 213-218 °C(dec.)
 IR (Nujol) : 3250, 3160, 1820, 1495, 1210, 835, 735 cm⁻¹
 NMR (CD₃OD, δ) : 3.28 (2H, t, J=6Hz), 3.43 (2H, t, J=6Hz), 6.38 (1H, s), 7.02 (2H, t, J=8Hz), 7.55 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz)

製造例2 (1) と同様にして下記化合物を得る。

(2) 6-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

mp : 180-182 °C
 IR (Nujol) : 3250, 3220, 1835, 1420, 1375, 1050, 1015, 830, 760, 740 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.12 (2H, br), 3.27 (2H, br), 6.28 (1H, t, J=7Hz), 6.83 (1H, s, br), 7.15 (1H, s), 7.32-7.47 (2H, m), 7.87 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=6Hz), 8.37 (1H, d, J=6Hz)

(3) 6-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

mp : 200-201 °C
IR (Nujol) : 3180, 1620, 1580, 1335, 1305, 1200, 1075, 965, 860, 740 cm^{-1}
NMR (CDCl_3) : $\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, δ : 3.29 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.45 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 6.83-6.95 (1H, m), 7.24-7.41 (3H, m)

(4) 6-(4-クロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : >250 °C
IR (Nujol) : 3160, 1605, 1480, 1082, 842 cm^{-1}
NMR (CDCl_3) : $\text{CD}_3\text{OD} = 1:1$, δ : 3.27 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.43 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

(5) 6-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 215-220 °C (dec.)
IR (Nujol) : 3200, 3100, 1623, 1035, 790 cm^{-1}
NMR (CDCl_3) : $\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$, δ : 3.30 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.42 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.71 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=4\text{Hz}$)

(6) 6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 183.5-185.5 °C (dec.)
IR (Nujol) : 3250, 3200, 3150, 1630, 1380, 1060, 810, 715 cm^{-1}
NMR (CDCl_3) : $\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, δ : 2.46 (3H, s), 3.28 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.43-3.47 (2H, m), 6.63 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6.68 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=4\text{Hz}$)

(7) 6-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

a), 8.43 (1H, s)

(11) 6-(5-プロモチオフェン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : >360 °C
IR (Nujol) : 3200, 3090, 1620, 1355, 1075, 960, 790 cm^{-1}
NMR (CDCl_3) : $\text{CD}_3\text{OD} = 8:1$, δ : 3.29 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.45-3.57 (2H, m), 6.72 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

(12) 6-(3-メチルベンゾ [b] テオフェン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 215.5-217.0 °C
IR (Nujol) : 3250, 1620, 1360, 1280, 920, 750 cm^{-1}
NMR (CDCl_3) : $\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, δ : 2.46 (3H, s), 3.31-3.50 (4H, m), 6.72 (1H, s), 7.25-7.40 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製造法3

(1) 6-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (438mg), トリエチルアミン (0.9ml) および無水酢酸 (0.5ml) の1,2-ジクロロエタン (10ml) 中混合物を3時間還流する。冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解する。母液を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をジエチルエーテルから結晶化させ、1,4-ジアセチル-6-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (562mg) を得る。

mp : 145-147 °C
IR (Nujol) : 3100, 1700, 1675, 1325, 1230, 840 cm^{-1}

mp : 253-255 °C
IR (Nujol) : 3200, 1670, 1620, 1510, 1480, 1335, 1235, 1160, 820 cm^{-1}
NMR (CDCl_3) : $\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, δ : 3.33 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.46 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.90 (1H, s), 7.13 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.50-7.69 (6H, m)

(8) 6-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 210-211 °C
IR (Nujol) : 3240, 3200, 3150, 1635, 1455, 1320, 1295, 1150, 1110, 1100 cm^{-1}
NMR (CDCl_3) : $\text{CD}_3\text{OD} = 8:1$, δ : 3.31 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.94 (1H, s), 7.39-7.52 (2H, m), 7.78 (1H, m), 7.83 (1H, s)

(9) 6-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 283-286 °C
IR (Nujol) : 3310, 3220, 1690, 1620, 1610, 1310, 1270, 1175, 1115 cm^{-1}
NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.03-3.17 (2H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 4.29 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.33 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.69 (1H, br s), 7.30 (1H, s), 7.74 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

(10) 6-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 185-188.5 °C
IR (Nujol) : 3250, 3180, 1615, 1590, 1335, 1260, 1230, 1145, 830, 760, 660 cm^{-1}
NMR (CDCl_3) : $\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, δ : 3.35-3.45 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 6.78 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 10Hz), 7.48-7.62 (3H, m), 8.14 (1H,

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.90-4.05 (4H, m), 7.08 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.72 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz)

製造例3 (1) と同様にして下記化合物を得る。

(2) 6-(ベンゾ [b] テオフェン-3-イル)-1,4-ジアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 120-126 °C
IR (Nujol) : 1670, 1550, 1420, 1330, 1300, 1230, 1010, 830, 760 cm^{-1}
NMR (CDCl_3 , δ) : 2.29 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.92-4.12 (4H, m), 7.33-7.51 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

(3) 1,4-ジアセチル-6-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 169.5-171 °C
IR (Nujol) : 3100, 1705, 1675, 1610, 1585, 1560, 1540, 1480, 1330, 1235, 1215, 855 cm^{-1}
NMR (CDCl_3 , δ) : 2.55 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.90-4.08 (4H, m), 6.98 (1H, dt, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.33-7.55 (4H, m)

(4) 6-(4-クロロフェニル)-1,4-ジアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 172-174 °C
IR (Nujol) : 1690, 1640, 1535, 1350, 1335, 1300, 1205, 1150, 1010, 840, 740 cm^{-1}
NMR (CDCl_3 , δ) : 2.25 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.80-4.08 (4H, m), 7.28 (1H, s), 7.37 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

(5) 6-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1,4-ジアセチル-1,2,3,4-テ

トラヒドロイミダゾ [1.2-b] [1.2.4] トリアジン

mp : 153-154 °C

IR (Nujol) : 3130, 1703, 1675, 1550, 1320, 1280, 1230 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.24 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.85-4.05 (4H, m), 6.84 (1H, d, J=8Hz), 7.02 (1H, d, J=8Hz), 7.13 (1H, s)

(6) 1,4-ジアセチル-6-(5-メチルチオフェン-2-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1.2-b] [1.2.4] トリアジン

mp : 153-154.5 °C

IR (Nujol) : 3105, 1700, 1680, 1550, 1470, 1330, 1300, 1260, 1240, 1220, 1080, 810 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.24 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.87-4.03 (4H, m), 6.69 (1H, d, J=8Hz), 7.07 (1H, d, J=4Hz), 7.09 (1H, s)

(7) 1,4-ジアセチル-6-(4'-フルオロビフェニル-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1.2-b] [1.2.4] トリアジン

mp : 177-178 °C

IR (Nujol) : 1710, 1670, 1560, 1545, 1490, 1335, 1220, 825 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.23 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.90-4.08 (4H, m), 7.14 (2H, t, J=9Hz), 7.34 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=9Hz), 7.59 (2H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7.82 (2H, d, J=9Hz)

(8) 1,4-ジアセチル-6-(3-トリフルオロメチルフェニル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1.2-b] [1.2.4] トリアジン

mp : 115-121 °C (無定形粉末)

IR (Nujol) : 1680, 1570, 1550, 1330, 1300, 1260, 1160, 1120, 800, 700 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.27 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.91-4.05 (4H, m), 7.37 (1H, s), 7.51-7.58 (2H, m), 7.94 (1H, s), 7.99 (1H, s)

mp : 171.5-173 °C

IR (Nujol) : 1690, 1680, 1540, 1360, 1340, 1300, 1210, 755 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.30 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.90-4.10 (4H, m), 7.21-7.44 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, d, J=8Hz)

製造例4

2-ピリジンカルバジド (10g) のメタノール (10ml) および 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (20ml) の混合溶液に、4'-フルオロアセトフェノン (8.28g) を 0-10 °C で 1 時間以上かけて滴下する。混合物を 0-10 °C で 1 時間攪拌した後、生成した固体を濾取して、水で洗浄し乾燥する。固体をエタノールから再結晶化し、(Z)-1-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-2-イル)-2-プロパン-1-オン (9.21g) を得る。

mp : 207.5-209.5 °C

IR (Nujol) : 1685, 1615, 1600, 1585, 1510, 1435, 1325, 1215, 1160, 1020, 975, 865, 780 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 7.18 (2H, t, J=9Hz), 7.33 (1H, ddd, J=7Hz, 5Hz, 2Hz), 7.49 (1H, d, J=7Hz), 7.76 (1H, td, J=7Hz, 2Hz), 7.78 (1H, d, J=15Hz), 8.12 (1H, d, J=15Hz), 8.15 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.71 (1H, d, J=5Hz)

製造例5

(Z)-1-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-2-イル)-2-プロパン-1-オン (6.512g) のエタノール (86ml) 溶液を 5% パラジウム-炭素触媒 (580mg) で、4 気圧の水素で、室温で 8 時間水素添加する。溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノール (28ml) に溶解する。溶液に 3.2N エタノール性塩化水素 (14.3ml) を室温で滴下する。混合物を 20 分攪拌し、溶液を減圧下で留去する。残渣をエタノールとジエチルエーテルの混合物から結晶化し、1-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-2-イル)-2-プロパン-1-オン・塩酸塩 (4.5422g) を得る。

(9) 1,4-ジアセチル-6-(4-エトキシカルボニルフェニル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1.2-b] [1.2.4] トリアジン

mp : 159-161 °C

IR (Nujol) : 1705, 1680, 1610, 1570, 1550, 1335, 1280, 1260, 1120, 1100, 1015 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.40 (3H, t, J=7Hz), 2.27 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.92-4.08 (4H, m), 4.39 (2H, q, J=7Hz), 7.40 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=9Hz), 8.07 (2H, d, J=9Hz)

(10) 1,4-ジアセチル-6-(4-フルオロ-1-ナフチル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1.2-b] [1.2.4] トリアジン

mp : 132-135 °C

IR (Nujol) : 1690, 1670, 1555, 1540, 1350, 1335, 1220, 1210, 1140, 770 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.30 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.98-4.14 (4H, m), 7.19 (1H, dd, J=9Hz, 10Hz), 7.28 (1H, s), 7.58-7.82 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 8.17 (1H, m), 8.55 (1H, s)

(11) 1,4-ジアセチル-6-(5-プロモチオフェン-2-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1.2-b] [1.2.4] トリアジン

mp : 154-155.5 °C

IR (Nujol) : 3120, 1705, 1675, 1550, 1320, 1295, 1230, 1000, 805, 745 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.25 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.88-4.07 (4H, m), 8.98 (1H, d, J=8Hz), 7.02 (1H, d, J=8Hz), 7.15 (1H, s)

(12) 1,4-ジアセチル-6-(3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1.2-b] [1.2.4] トリアジン

mp : 186-188 °C

IR (Nujol) : 2350, 2060, 1685, 1600, 1505, 1230, 1210, 1155, 980, 845, 780 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.40 (2H, t, J=7Hz), 3.77 (2H, t, J=7Hz), 7.39 (2H, t, J=9Hz), 7.89 (1H, t, J=8Hz), 8.02-8.15 (3H, m), 8.50 (1H, td, J=8Hz, 2Hz), 8.80 (1H, d, J=6Hz)

製造例6

1-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-2-イル)-プロパン-1-オン・塩酸塩 (2.657g) の臭化水素酸 (47% 水中, 26.5ml) 溶液に臭素 (0.526ml) を 50 °C で 20 分以上かけて滴下する。混合物を 50 °C で 100 分攪拌し、冷却する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を混合物に加え、0 °C で pH8 に調整する。水溶液を酢酸エチルで 2 回抽出する。有機層を合わせ炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で順次洗浄し、6 瓶水溶液ナトリウムで乾燥する。溶液を 30ml まで濃縮し、溶液にエタノール (100ml) を加える。溶液が 20ml になるまで溶液を留去した後、溶液に 3-アミノ-1, 2, 4-トリアジン (1.922g) を少しずつ加える。混合物を減圧下で 1 時間攪拌し、混合物の溶液を減圧下で乾燥するまで留去する。残渣を 10% メタノールジクロロメタン中と 0.5N 塩酸の間で分配する。水層をジクロロメタンで 2 回抽出し、有機層と合わせ水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄する。溶液を無水炭酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で留去する。残渣をシリカゲルを使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとメタノールとの混合液 (100:1-100:2) で溶出して、8-(4-フルオロフェニル)-7-(2-ピリジルメチル) イミダゾ [1.2-b] [1.2.4] トリアジン (35.3mg) を得る。NMR (CDCl₃, δ) : 4.87 (2H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30 (1H, t, J=8Hz), 7.70 (1H, td, J=8Hz, 2Hz), 8.05 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.37 (1H, d, J=2Hz), 8.47 (1H, d, J=2Hz), 8.60 (1H, d, J=5Hz)

製造例7

水素化ホウ素ナトリウム (2.0g) の無水 N,N -ジメチルホルムアミド (10ml) 中けん濁液に 4-メチルカプトビリジン (5.55g) の無水 N,N -ジメチルホルムアミド (30ml) 溶液を 4℃ 窒素雰囲気中で滴下する。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、再度冷却する。混合物に 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (8.63g) の N,N -ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液を滴下する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水中に注ぐ。生成した固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジルチオ) エタン-1-オン (3.7g) を得る。

mp : 103-104 °C
IR (Nujol) : 1675, 1590, 1580, 1195 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 4.39 (2H, s), 7.10-7.25 (4H, s), 8.02 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.41 (2H, d, J=5Hz).

製造例 8

1, 2-ジメチルイミダゾール (1.92g) とトリエチルアミン (2.02g) のジクロロメタン (20ml) 中溶液に 4-フルオロベンゾイルクロリド (237ml) を 4℃ で滴下する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水中に注ぐ。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥して、減圧下で濃縮する。残液をシリカゲルを使用するクロマトグラフィーに付し、1-(4-フルオロフェニル)-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル) エタン-1-オン (1.7g) を得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 3.64 (3H, s), 6.89 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.15 (2H, t, J=9Hz), 8.16 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz)

製造例 9

(1) 1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジルチオ) エタン-1-オン (2.97g) の無水エタノール溶液に臭素 (0.82ml) を窒素雰囲気中、4℃ にて滴下する。混合物を室温で 1 時間攪拌し、3-アニノ-1,2,4-トリアジン (2.3g) を加える。混合物を室温で 5 時間濃縮する。冷却後、混合物を減圧下で濃縮し、残液に飽和

イミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (180mg) を得る。

mp : 244-245 °C
IR (Nujol) : 3190, 3060, 1585, 1570, 1530, 1240, 1238, 1220, 1175, 1020, 840 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : CD₃OD = 10:1, δ) : 6.96 (2H, d, J=7Hz), 7.29 (2H, t, J=9Hz), 8.05 (2H, d, J=7Hz), 8.31 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.49 (1H, d, J=2Hz), 8.63 (1H, d, J=2Hz)

製造例 11

4'-フルオロアセトフェノン (585g) のジクロロメタン (2.930) 中溶液に臭素 (189.5ml) のジクロロメタン (70ml) 中溶液を 2 時間以上かけて滴下する。混合物を室温で 1 時間攪拌し、水 (1.4l) を加える。有機層を分離し、水 (1.4l) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.4l) と食塩水で洗浄する。溶液を乾燥し、減圧下で濃縮する。残液に n -ヘキサン (500ml) を加え、溶液を減圧下で濃縮する。得られた結状物を n -ヘキサン (50ml) から結晶化させ、 n -ヘキサン (850ml) から再結晶し、2-プロモ-4'-フルオロアセトフェノン (489g) を得る。

製造例 1

(1) 1,4-ジアセチル-6-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (544mg) のビリジン (1.5ml) とジクロロメタン (1.0ml) 溶液にエチルクロロフォルム (0.9ml) を 15℃ で滴下する。室温で 3 時間攪拌後、混合物にビリジン (1.5ml) を少しずつ加え、エチルクロロフォルム (0.9ml) を 15℃ で滴下する。ビリジン (1.5ml) とエチルクロロフォルム (0.9ml) の添加を 3 回繰り返す。混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮し、残液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。生成した固体を濾取し、水で洗浄し乾燥して、1,4-ジアセチル-7-(1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルビリジン-4-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (730mg) を得る。
mp : 127-130 °C

炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。生成した結状物をジクロロメタンで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥して、減圧下で濃縮する。残液をシリカゲルを使用するクロマトグラフィーに付し、得られた結状物をエタノールから結晶化させ、6-(4-フルオロフェニル)-7-(4-ピリジルチオ)-イミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (820mg) を得る。

mp : 189-190 °C
IR (Nujol) : 1600, 1590, 1585, 1540, 1520, 1480, 1300, 1215, 1165, 1150, 1020, 840 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 6.91 (2H, d, J=5Hz), 7.18 (2H, t, J=9Hz), 8.32 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.39 (2H, s), 8.47 (1H, d, J=9Hz), 8.61 (1H, d, J=9Hz)

製造例 9 - (1) と同様にして下記化合物を得る。

(2) 6-(4-フルオロフェニル)-7-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-イミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 232-233 °C
IR (Nujol) : 3140, 3100, 1605, 1540, 1520 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 3.49 (3H, s), 7.09 (2H, t, J=9Hz), 7.20 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.78 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.42 (1H, d, J=2Hz), 8.55 (1H, d, J=2Hz)

製造例 10

6-(4-フルオロフェニル)-7-(4-ピリジルチオ)-イミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (823mg) のジクロロメタン中溶液に 3-クロロ安息香酸 (80%, 238mg) を 4℃ で加える。反応混合物を室温で 3 時間攪拌する。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥し、減圧下で濃縮する。残液をシリカゲルを使用するクロマトグラフィーに付し、生成した結状物をエタノールから結晶化させ、6-(4-フルオロフェニル)-7-(4-ピリジルスルフィニル) イ

IR (Nujol) : 1705, 1670, 1550, 1335, 965, 840 cm^{-1}

製造例 1 - (1) と同様にして下記化合物を得る。

(2) 6-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-1,4-ジアセチル-7-(1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルビリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 167-170 °C
IR (Nujol) : 1720, 1690, 1665, 1550, 1410, 1335, 1300, 1205, 1130, 980, 760 cm^{-1}

(3) 1,4-ジアセチル-7-(1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルビリジン-4-イル)-6-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 157.5-158.5 °C
IR (Nujol) : 1710, 1670, 1550, 1410, 1330, 1310, 1200, 1120, 975 cm^{-1}

(4) 6-(4-クロロフェニル)-1,4-ジアセチル-7-(1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルビリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 172-177 °C
IR (Nujol) : 1715, 1685, 1665, 1550, 1410, 1330, 1305, 1200, 1115, 835 cm^{-1}

(5) 6-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1,4-ジアセチル-7-(1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルビリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 170-171 °C
IR (Nujol) : 1703, 1675, 1558, 1410, 1338, 1305, 1200, 1115, 980, 950

特表平6-502178 (18)

835, 795 cm^{-1}

(6) 7- (3-クロロ-1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルピリジン-4-イル) -1,4-ジアセチル-6- (4-フルオロフェニル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 179-181 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1720, 1685, 1660, 1555, 1500, 1340, 1300, 1210, 1120, 1000, 850 cm^{-1}

(7) 1,4-ジアセチル-7- (1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルキノリン-4-イル) -6- (4-フルオロフェニル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 181-184 $^{\circ}\text{C}$ (broad)

IR (Nujol): 1705, 1680, 1550, 1500, 1490, 1310, 1300, 1285, 1225, 1040 cm^{-1}

(8) 1,4-ジアセチル-7- (1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルピリジン-4-イル) -6- (5-メチルチオフェン-2-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 185-185.5 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1720, 1695, 1670, 1560, 1410, 1340, 1310, 1210, 1120 cm^{-1}

(9) 1,4-ジアセチル-7- (1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルピリジン-4-イル) -6- (4-フルオロピフェニル-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 180-182 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1710, 1660, 1560, 1410, 1335, 1305, 820 cm^{-1}

IR (Nujol): 1720, 1680, 1560, 1415, 1335, 1310, 1205, 1120, 980 cm^{-1}

(15) 1,4-ジアセチル-7- (1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニル-8-メトキシカルボニルピリジン-4-イル) -6- (4-フルオロフェニル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 178-179.5 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1725, 1710, 1680, 1650, 1500, 1350, 1230, 1080, 1015, 840 cm^{-1}

実施例 2

(1) 1,4-ジアセチル-7- (1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルピリジン-4-イル) -6- (4-フルオロフェニル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (690mg) とデカリン (5ml) のけん濁液に炭素

(64mg) を80 $^{\circ}\text{C}$ で加える。温度を170 $^{\circ}\text{C}$ まで上げ、2時間攪拌する。冷却後、反応混合物をシリカゲルを使用するクロマトグラフィーに付し、2%メタノールジクロロメタン中で溶出し、得られた油状物をメタノールから結晶化させ、1,4-ジアセチル-6- (4-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (500mg) を得る。

mp: 212-214 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1708, 1673, 1560, 1335, 1280, 1230, 1180, 845 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , δ): 1.83 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.42 (1H, m), 3.89 (3H, m), 4.07 (1H, m), 4.90 (1H, m), 7.01 (2H, t, J=6Hz), 7.30 (2H, d, J=5Hz), 7.46 (2H, dd, J=6Hz, 9Hz), 8.67 (2H, d, J=5Hz)

実施例 2- (3) と同様にして下記化合物を得る。

(2) 6- (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -1,4-ジアセチル-7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

(10) 1,4-ジアセチル-7- (1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルピリジン-4-イル) -6- (3-トリフルオロメチルフェニル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 203-204 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1710, 1680, 1555, 1415, 1340, 1320, 1160, 1120, 970 cm^{-1}

(11) 1,4-ジアセチル-7- (1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルピリジン-4-イル) -6- (4-エトキシカルボニルフェニル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 147-150 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1710, 1690, 1675, 1610, 1550, 1335, 1280, 1275, 1115 cm^{-1}

(12) 1,4-ジアセチル-7- (1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルピリジン-4-イル) -6- (4-フルオロ-1-ナフチル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 150-159 $^{\circ}\text{C}$ (broad)

IR (Nujol): 1710, 1675, 1540, 1335, 1310, 1200, 980, 780 cm^{-1}

(13) 6- (5-プロモチオフェン-2-イル) -1,4-ジアセチル-7- (1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 182-183.5 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1700, 1675, 1560, 1410, 1330, 1310, 1200, 1125, 980, 950, 795 cm^{-1}

(14) 1,4-ジアセチル-7- (1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルピリジン-4-イル) -6- (3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 145-153 $^{\circ}\text{C}$ (無定形粉末)

mp: 262-263.5 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1690, 1680, 1600, 1550, 1335, 1300, 1275, 825, 760, 710 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , δ): 1.93 (3H, br), 2.61 (3H, s), 3.56 (1H, br), 3.90 (1H, br), 4.13 (1H, br), 4.93 (1H, br), 7.33 (2H, d, J=6Hz), 7.32-7.48 (3H, m), 7.85-7.94 (2H, m), 8.54 (2H, d, J=6Hz)

(3) 1,4-ジアセチル-6- (3-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 180-181.5 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1690, 1675, 1595, 1560, 1335, 1295, 1190, 1010, 880, 870, 830 cm^{-1}

(4) 6- (4-クロロフェニル) -1,4-ジアセチル-7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 200-202 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1702, 1680, 1600, 1550, 1325, 1280, 1245 cm^{-1}

(5) 6- (5-クロロチオフェン-2-イル) -1,4-ジアセチル-7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 208-207 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1700, 1685, 1555, 1330, 995, 800, 715 cm^{-1}

(6) 7- (3-クロロピリジン-4-イル) -1,4-ジアセチル-6- (4-フルオロフェニル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 208-210 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1695, 1670, 1553, 1335, 1300, 1220, 845 cm^{-1}

(7) 1,4-ジアセチル-6-(4-フルオロフェニル)-7-(4-キノリル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 148-151 °C (broad)

IR (Nujol): 1700, 1670, 1550, 1315, 1220, 1150, 830 cm⁻¹

(8) 1,4-ジアセチル-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 198-199 °C

IR (Nujol): 1710, 1680, 1600, 1560, 1320, 1280, 800 cm⁻¹

(9) 1,4-ジアセチル-6-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 189-188 °C

IR (Nujol): 1690, 1675, 1600, 1550, 1340, 1300, 830 cm⁻¹

(10) 1,4-ジアセチル-7-(ピリジン-4-イル)-6-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 211-212 °C

IR (Nujol): 1690, 1680, 1600, 1560, 1335, 1290, 1280, 1165, 1115, 700 cm⁻¹

(11) 1,4-ジアセチル-6-(4-エトキシカルボニルフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 169-172 °C

IR (Nujol): 1710, 1680, 1605, 1565, 1555, 1275, 1250, 1190, 1105 cm⁻¹

に4%メタノール性水酸化ナトリウム (5ml) を加える。室温で3時間攪拌後、混合物を水中に注ぐ。固体を濾取し、水で洗浄して、乾燥する。固体をエタノールから再結晶し、6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (237mg) を得る。

mp: 214-218 °C

IR (Nujol): 3300-2600 (br), 1625, 1595, 1330, 1242, 1215, 1089, 980, 835, 815, 730, 695 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 3.04 (2H, br), 3.29 (2H, br), 3.31 (1H, t, J=6Hz), 6.99 (1H, br), 7.10 (2H, t, J=9Hz), 7.30 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.46 (2H, d, J=6Hz).

製造例3-(1)と同様にして下記化合物を得る。

(2) 6-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 211-213 °C

IR (Nujol): 3620, 3180, 3070, 1620, 1590, 1245, 1000, 990, 820, 760, 740 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ): 3.20-3.40 (4H, m), 4.57 (1H, t, J=7Hz), 7.26 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz), 7.26-7.43 (4H, m), 7.78 (1H, d, J=7Hz), 7.87 (1H, d, J=7Hz), 8.37 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz)

(3) 6-(3-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 222-223 °C

IR (Nujol): 3240, 3150, 3070, 1630, 1590, 1420, 1330, 1270, 1200, 1160, 950, 870, 790 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 3.00-3.12 (2H, m), 3.24-3.35 (2H, m), 6.32 (1H, t, J=7Hz), 6.94-7.06 (2H, m), 7.12-7.30 (3H, m), 7.32 (2H, d, J=5Hz).

(12) 1,4-ジアセチル-6-(4-フルオロ-1-ナフチル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 168-170 °C

IR (Nujol): 1690, 1680, 1600, 1550, 1465, 1375, 1340, 1300, 760 cm⁻¹

(13) 6-(5-プロモチオフェン-2-イル)-1,4-ジアセチル-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 192-193.5 °C

IR (Nujol): 1700, 1670, 1550, 1350, 1330, 1200, 990, 985, 840, 710 cm⁻¹

(14) 1,4-ジアセチル-6-(3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 170-173 °C

IR (Nujol): 1690, 1600, 1555, 1525, 1285, 1245, 1190 cm⁻¹

(15) 1,4-ジアセチル-6-(4-フルオロフェニル)-7-(3-メトキシカルボニルピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 178-179.5 °C

IR (Nujol): 1720, 1705, 1690, 1555, 1330, 1300, 1120, 835 cm⁻¹

実施例3

(1) 1,4-ジアセチル-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (379mg)

8.50 (2H, d, J=6Hz)

(4) 6-(4-クロロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 214-215 °C (dec.)

IR (Nujol): 3220, 3170, 3130, 1620, 1595, 1325, 1240, 975, 830 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ): 3.23 (2H, t, J=5Hz), 3.49 (2H, t, J=5Hz), 7.20-7.45 (6H, m), 8.40 (2H, d, J=6Hz)

(5) 6-(5-クロロチオフェン-2-イル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 220-223 °C (dec.)

IR (Nujol): 3225, 3170, 3080, 1620, 1592, 1330, 795 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ): 3.25 (2H, t, J=5Hz), 3.47 (2H, t, J=5Hz), 6.79 (1H, d, J=4Hz), 6.87 (1H, d, J=4Hz), 7.53 (2H, d, J=6Hz), 8.49 (2H, d, J=6Hz)

(6) 7-(3-クロロピリジン-4-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 205-207 °C

IR (Nujol): 3680, 3220, 3180, 1610, 1595, 1215, 840 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ): 3.15 (2H, br), 3.44 (2H, t, J=5Hz), 6.91 (2H, t, J=9Hz), 7.23 (2H, dd, J=6Hz, 9Hz), 7.31 (1H, d, J=6Hz), 8.38 (1H, d, J=6Hz), 8.57 (1H, s)

(7) 6-(4-フルオロフェニル)-7-(4-キノリル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 216-218 °C (dec.)

IR (Nujol): 3280, 1590, 1510, 1500, 1330, 1320, 1215, 1150, 840 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ) : 2.28 (2H, m), 3.52 (2H, m), 4.43 (1H, t, J=8Hz), 5.89 (1H, s), 6.78 (2H, t, J=9Hz), 7.27 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=5Hz), 7.47 (1H, m), 7.70 (2H, m), 8.17 (1H, d, J=9Hz), 8.68 (1H, d, J=5Hz)

(8) 6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 212-213.5 °C
IR (Nujol) : 3220, 3210, 1625, 1595, 1240, 1210, 830, 805 cm⁻¹ NMR (CDCl₃ : CD₃OD = 10:1, δ) : 2.45 (3H, s), 3.27 (2H, t, J=5Hz), 3.48 (2H, t, J=5Hz), 6.50 (1H, d, J=4Hz), 6.87 (1H, d, J=4Hz), 7.47 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz), 8.45 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz)

(9) 6-(4'-フルオロロビフェニル-4-イル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 228.5-230.5 °C
IR (Nujol) : 3220, 1640, 1600, 1510, 1340, 1220, 830 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.02-3.15 (2H, m), 3.27-3.38 (2H, m), 6.32 (1H, t, J=7Hz), 7.00 (1H, br s), 7.28 (2H, t, J=9Hz), 7.36 (2H, d, J=8Hz), 7.51 (2H, d, J=9Hz), 7.58 (2H, d, J=9Hz), 7.72 (2H, dd, J=3Hz, 9Hz), 8.48 (2H, d, J=8Hz)

(10) 7-(ピリジン-4-イル)-6-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 225.5-226.5 °C
IR (Nujol) : 3180, 3100, 1620, 1600, 1305, 1180, 1170, 1130, 800 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 3.30-3.42 (2H, m), 3.52 (2H, t, J=5Hz), 4.64 (1H, m), 6.66 (1H, br), 7.30 (2H, dd, J=1Hz, 5Hz), 7.33 (1H, m), 7.42-7.52 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.55 (H, dd, J=1Hz, 5Hz)

IR (Nujol) : 3230, 1670, 1605, 1545, 1515, 1380, 1220, 840 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.69 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=5Hz), 6.57 (1H, t, J=7Hz), 7.15 (2H, t, J=9Hz), 7.38 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz), 7.48 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.59 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz)

製造例 4 - (1) と同様にして下記化合物を得る。

(2) 6-(4-フルオロフェニル)-4-ベンツフルオロプロパニル-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 188-187 °C
IR (Nujol) : 1730, 1630, 1600, 1515, 1230, 1220, 1100, 1010, 940 cm⁻¹
FAB MASS : 442 (M⁺)

製造例 5

(1) 6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (13g) と 37%ホルムアルデヒド水溶液 (38.7ml) のメタノール (520ml) 中混合物にナトリウムシアノボロハイドライド (27.7g) を室温で数滴加える。滴下終了後、反応混合物を室温で10分間攪拌し、酢酸 (46.4ml) を滴下し溶液を1.5時間かけて中和する。30分間攪拌した後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (77.4ml) を少しずつ加えナトリウムシアノボロハイドライド (55.4g) を室温で2時間かけて数滴加える。溶液は常に酢酸でpH7に調整する。室温でさらに2時間攪拌後、溶液を減圧下で留去し、残渣をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の間で分配させる。水層をジクロロメタンで2回抽出する。有機層を合わせ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとメタノールとの濃度 (100:1.5-100:5) で抽出する。酢酸エチルから再結晶し、6-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-7-(ピリジン-4-イル)

(11) 6-(5-プロモチオフェン-2-イル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 232.5-233.5 °C
IR (Nujol) : 3200, 3150, 3050, 1620, 1590, 1360, 1330, 1235, 940, 795 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.87-3.09 (2H, br), 3.22-3.32 (2H, br), 6.30 (1H, t, J=5Hz), 6.83 (1H, d, J=4Hz), 7.03 (1H, d, J=4Hz), 7.14 (1H, br s), 7.47 (2H, d, J=6Hz), 8.55 (2H, d, J=6Hz)

(12) 6-(8-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 217.5-220 °C
IR (Nujol) : 3200, 1590, 1535, 1365, 1240, 820, 755 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 1.89 (3H, s), 2.26-2.41 (2H, m), 3.47-3.60 (2H, m), 5.20 (1H, s), 7.24-7.46 (5H, m), 7.58 (1H, m), 7.78 (1H, m), 8.45 (2H, d, J=8Hz)

実施例 4

(1) 6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (300mg) とトリエチルアミン (156 μl) と、無水酢酸 (108 μl) の1,2-ジクロロエタン (3ml) 中、混合物を室温で1.5時間濃縮する。冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分ける。水層をジクロロメタンで抽出し結合する有機層を食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を減圧下で留去しエタノールから再結晶化することにより不純物を精製し4-アセチル-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (245mg) を得る。
mp : 234-238 °C

-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (2.14g) を得る。
mp : 181-182.5 °C
IR (Nujol) : 3240, 1600, 1585, 1505, 1405, 1360, 1205, 895, 805 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 3.20 (3H, s), 3.32-3.50 (4H, m), 4.75 (1H, t, J=7Hz), 6.97 (2H, t, J=9Hz), 7.38 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz), 7.46 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.47 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz)

製造例 5 - (1) と同様にして下記化合物を得る。

(2) 6-(4-クロロフェニル)-4-メチル-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp : 158-160 °C
IR (Nujol) : 3150, 1580, 1500, 1415, 1360, 1330, 1085, 990, 820 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 3.24 (3H, s), 3.33-3.50 (4H, m), 4.84 (1H, t, J=7Hz), 7.25 (2H, d, J=9Hz), 7.33 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz), 7.44 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz), 8.48 (2H, d, J=8Hz)

実施例 6

(1) 6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (118mg) およびトリエチルアミン (0.09ml) のジクロロメタン (5ml) 中混合物にベンゾイルクロリド (68mg) を加える。室温で5時間攪拌後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮する。抽出残渣をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し2%メタノールジクロロメタン中で抽出し、得られた抽出物を酢酸エチルとジエチルエーテルの混合物から結晶化させ、4-ベンゾイル-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (95mg) を得る。
mp : 237-238 °C

IR (Nujol): 3200, 1650, 1510, 1350, 1240, 1215, 970, 840, 810, 780, 730, 700 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ): 3.50 (2H, t, J=6Hz), 4.07 (2H, t, J=6Hz), 6.63 (2H, t, J=9Hz), 7.09 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.30-7.65 (7H, m), 8.54 (2H, d, J=6Hz).

実施例6-(1)と同様にして下記化合物を得る。

(2) 6-(4-フルオロフェニル)-4-メチルスルホニル-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
 mp: 223-224.5 $^{\circ}\text{C}$
 IR (Nujol): 3245, 1535, 1340, 1208, 1155, 830 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , CD_3OD = 10:1, δ): 3.43 (2H, t, J=5Hz), 3.60 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=5Hz), 6.98 (2H, t, J=9Hz), 7.41 (2H, d, J=5Hz), 7.45 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.52 (2H, d, J=5Hz).

(3) 4-[3-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-プロペノイル]-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
 mp: 235-238 $^{\circ}\text{C}$
 IR (Nujol): 3630, 1650, 1600, 1540, 1510 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ): 1.43 (18H, s), 3.49 (2H, q, J=6Hz), 4.10 (2H, t, J=6Hz), 4.80 (2H, t, J=6Hz), 5.52 (1H, s), 6.80 (2H, t, J=9Hz), 7.39 (2H, d, J=6Hz), 7.48 (2H, s), 7.51 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.85 (1H, d, J=16Hz), 8.52 (1H, d, J=16Hz), 8.60 (2H, d, J=6Hz).

(4) 4-[3-(4-アセチルオキシ-3-メトキシフェニル)プロペノイル]-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
 mp: 172-178 $^{\circ}\text{C}$
 IR (Nujol): 3270, 1765, 1680, 1605, 1540, 1515, 1220, 1200 cm^{-1}
 IR (Nujol): 3270, 1775 (sh), 1765, 1660, 1625, 1600, 1550, 1505, 1350, 1210, 1200, 1180 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ): 2.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.02 (2H, t, J=6Hz), 5.08 (1H, t, J=7Hz), 7.00 (2H, t, J=9Hz), 7.19 (1H, d, J=6Hz), 7.45-7.55 (5H, m), 7.71 (1H, d, J=16Hz), 8.53 (1H, d, J=16Hz), 8.55 (2H, d, J=5Hz).

(8) 6-(4-フルオロフェニル)-4-ノナノイル-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン2塩酸塩
 mp: 230-234 $^{\circ}\text{C}$
 IR (Nujol): 3150, 2550, 1670, 1630, 1545 1500 cm^{-1}
 NMR (CD_3OD , δ): 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.15-1.50 (10H, m), 1.73 (2H, s), 3.16 (2H, t, J=7Hz), 3.43 (2H, t, J=5Hz), 3.97 (2H, t, J=5Hz), 7.16 (2H, t, J=9Hz), 7.58 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.99 (2H, d, J=6Hz), 8.62 (2H, d, J=6Hz).

(9) 4-フェニルスルホニル-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
 mp: 225-226 $^{\circ}\text{C}$
 IR (Nujol): 1550, 1342, 1185 1170, 1155 cm^{-1}
 NMR (CD_3OD , δ): 3.29 (2H, t, J=5Hz), 4.02 (2H, t, J=5Hz), 7.00 (2H, t, J=9Hz), 7.35 (2H, d, J=6Hz), 7.41 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.50-7.80 (3H, s), 8.17 (2H, d, J=6Hz), 8.45 (2H, d, J=6Hz).

(10) 6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
 mp: 249.5-250.5 $^{\circ}\text{C}$
 IR (Nujol): 3160, 1595 1520, 1325, 1230, 1175, 1125, 825 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.32 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=5Hz), 4.78 (1H, t, J=6Hz), 6.97 (2H, t, J=9Hz), 7.01 (1H, d, J=6Hz), 7.10 (1H, d, J=6Hz), 7.22 (1H, s), 7.39 (2H, d, J=6Hz), 7.50 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.75 (1H, d, J=16Hz), 8.60 (2H, d, J=6Hz), 8.63 (1H, d, J=16Hz).

(5) 6-(6-フルオロフェニル)-4-(3-フェニルプロペノイル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
 mp: 235-238 $^{\circ}\text{C}$
 IR (Nujol): 1665, 1620, 1610, 1540, 1355, 1210 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ): 3.46 (2H, t, J=5Hz), 4.07 (2H, t, J=5Hz), 7.01 (2H, t, J=9Hz), 7.35-7.45 (5H, m), 7.51 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.60 (1H, m), 7.83 (1H, d, J=16Hz), 8.52 (1H, d, J=16Hz), 8.55 (2H, d, J=5Hz).

(6) 4-[4-(6-クロロ-8-メトキシフェニル)ブタノイル]-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
 mp: 90-93 $^{\circ}\text{C}$
 IR (Nujol): 3200, 1675 1605, 1550, 1540, 1495, 1250, 1220 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ): 2.05 (2H, tt, J=7Hz, 7Hz), 2.70 (2H, t, J=7Hz), 3.25 (2H, t, J=7Hz), 3.43 (2H, q, J=5Hz), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=5Hz), 4.49 (1H, t, J=5Hz), 6.72 (1H, d, J=9Hz), 7.02 (2H, t, J=9Hz), 7.05-7.17 (2H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 8.56 (2H, d, J=6Hz).

(7) 4-[3-(3,4-ジアセチルオキシフェニル)プロペノイル]-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
 mp: 177-180 $^{\circ}\text{C}$
 NMR (CDCl_3 , δ): 2.43 (2H, q, J=6Hz), 4.03 (2H, t, J=6Hz), 4.90 (1H, t, J=6Hz), 6.97 (2H, t, J=6Hz), 7.28 (2H, d, J=6Hz), 7.39 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.84 (2H, d, J=6Hz), 8.40 (2H, d, J=6Hz), 8.52 (2H, br).

(11) 6-(4-フルオロフェニル)-4-メルカプトカルボニル-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
 mp: 204-205 $^{\circ}\text{C}$
 IR (Nujol): 3230, 1635, 1540, 1420, 1242, 1110 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ): 3.40-3.70 (8H, m), 3.75-3.90 (6H, m), 4.84 (1H, t, J=6Hz), 6.98 (2H, t, J=6Hz), 7.37 (2H, d, J=6Hz), 7.43 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.53 (2H, d, J=6Hz).

(12) 4-シクロヘキシルカルボニル-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
 mp: 189-190 $^{\circ}\text{C}$
 IR (Nujol): 3240, 1632, 1600, 1530, 1202, 830 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ): 1.10-2.15 (11H, m), 3.45 (2H, q, J=6Hz), 3.94 (2H, t, J=6Hz), 4.79 (1H, t, J=6Hz), 7.00 (2H, t, J=9Hz), 7.42 (2H, d, J=6Hz), 7.50 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.59 (2H, d, J=6Hz).

(13) 6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-4-ニコチノイル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
 mp: 224-225 $^{\circ}\text{C}$
 IR (Nujol): 3160, 1660, 1587, 1535, 1330 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ): 3.58 (2H, q, J=6Hz), 4.15 (2H, t, J=6Hz), 5.20 (1H, t, J=6Hz), 6.84 (2H, t, J=9Hz), 7.06 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.97 (1H, d, J=16Hz), 8.55 (2H, d, J=6Hz), 8.71 (1H, d, J=16Hz).

5Hz), 8.76 (1H, s)

(14) 6-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシセチル-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp: 181.5-183 °C

IR (Kujol): 3250, 1690, 1670, 1600, 1550, 1240, 1215, 1120, 845 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ): 3.42-3.54 (2H, m), 3.55 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6Hz), 4.92 (2H, s), 4.93 (1H, br), 7.01 (2H, t, J=9Hz), 7.42 (2H, d, J=6Hz), 7.48 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.40 (2H, d, J=6Hz)

(15) 6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-4-(2-チエニルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp: 188-189 °C

IR (Kujol): 3190, 1835, 1600, 1550, 1540, 1350, 1300, 1250, 1210, 1160, 1065, 995, 840, 820, 740 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ): 3.52 (2H, q, J=6Hz), 4.75 (2H, t, J=6Hz), 5.32 (1H, t, J=6Hz), 6.95 (2H, t, J=9Hz), 7.05 (1H, t, J=5Hz), 7.32 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.48 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz), 7.57 (1H, d, J=5Hz), 7.77 (1H, d, J=5Hz), 8.56 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz)

(16) 6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチルスルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp: 113-115 °C

IR (Kujol): 3680, 3200, 1540, 1515, 1410, 1320, 1255, 1165 1080, 1020, 940 715 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ): 3.47-3.57 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=5Hz), 4.71-7.90

(1H, t, J=8Hz), 7.86 (1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H, d, J=8Hz), 8.22 (2H, d, J=8Hz)

(3) 6-(4-エトキシカルボニルフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp: 222-223.5 °C

IR (Kujol): 3590, 3250, 1710, 1680, 1630, 1580, 1280, 1110, 780 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 1.28 (3H, t, J=7Hz), 2.98-3.13 (2H, br), 3.23-3.37 (2H, br), 4.30 (2H, q, J=7Hz), 6.85 (1H, t, J=7Hz), 7.05 (1H, s), 7.33 (2H, d, J=5Hz), 7.55 (2H, d, J=9Hz), 7.83 (2H, d, J=9Hz), 8.50 (2H, d, J=5Hz)

(4) 6-(4-フルオロフェニル)-7-(3-メトキシカルボニルピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp: 350.5-352 °C

IR (Kujol): 3130, 1650, 1635, 1590, 1560, 1510, 1440, 1230, 1200, 940, 835 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ): CD₃OD = 7:1, δ: 3.70 (2H, t, J=5Hz), 3.81 (3H, s), 4.36 (2H, t, J=5Hz), 7.23 (2H, t, J=9Hz), 7.45 (1H, d, J=6Hz), 7.83 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.45 (1H, d, J=6Hz), 8.26 (1H, s)

実施例 8

1,4-ジアセチル-6-(4-エトキシカルボニルフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (60mg) の4%メタノール性水酸化ナトリウム (2.08ml) 溶液を室温で2.5時間攪拌する。生じた混合物に10%水酸化ナトリウム溶液を室温で少しずつ加える。室温で1時間攪拌後、混合物を1N塩酸で中和し、溶液を減圧下で除去する。残液を1N塩酸で中和し、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和する。生成し

(3H, s), 8.98 (2H, t, J=9Hz), 7.37 (2H, d, J=5Hz), 7.42 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.50 (2H, d, J=5Hz)

実施例 7

(1) 1,4-ジアセチル-7-(1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルピリジン-4-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (100mg) に0.435Mナトリウムエタノール (1.1ml) を加える。室温で2.5時間攪拌後、混合物を氷水 (22ml) 中に注ぐ。固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥する。固体をエタノールとジエチルエーテルの混合物から再結晶し、7-(1,4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルピリジン-4-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (60mg) を得る。

mp: 185-186.5 °C

IR (Kujol): 3230, 1710, 1690, 1620, 1505, 1330, 1310, 1210, 1200, 1120, 975, 935, 840 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 1.27 (3H, t, J=7Hz), 3.02-3.13 (2H, s), 3.15-3.28 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7Hz), 4.52 (1H, s), 4.75-4.90 (2H, br), 5.93 (1H, t, J=7Hz), 6.53 (1H, s), 6.75 (2H, d, J=8Hz), 7.03 (2H, t, J=9Hz), 7.45 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz)

実施例 7 - (1) と同様にして下記化合物を得る。

(2) 6-(4-フルオロ-1-ナフチル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン
mp: 228.5-230.5 °C

IR (Kujol): 3180, 3080, 1610, 1595, 1360, 1330, 1235, 1050, 820, 760, 690 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ): CD₃OD = 10:1, δ: 3.48-3.62 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.18 (2H, d, J=8Hz), 7.35 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.45 (1H, t, J=8Hz), 7.56

た固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、6-(4-カルボキシフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (37mg) を得る。

mp: 270-272 °C

IR (Kujol): 3230, 1630, 1600, 1540, 1505, 1340, 1325, 1250, 1205, 840, 790 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 2.99-3.15 (2H, br), 3.23-3.44 (2H, br), 6.34 (1H, t, J=7Hz), 7.03 (1H, br s), 7.34 (2H, d, J=6Hz), 7.52 (2H, d, J=9Hz), 7.82 (2H, d, J=9Hz), 8.49 (2H, d, J=6Hz)

実施例 9

1,4-ジアセチル-6-(4-エトキシカルボニルフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (101.5mg) の乾燥テトラヒドロフラン (4ml) 溶液にリチウムアルミニウムハイドライド (44.4mg) を室温で2.5時間攪拌する。混合物を室温で30分間攪拌後、水と1N水酸化ナトリウム水溶液を反応混合物に加える。水溶液を10%メタノールジクロロメタン中で抽出し、抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を減圧下で濃縮し、残液をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとメタノールの濃液 (88:12) で抽出し、メタノールとジエチルエーテルの混合物から結晶化させ、6-(4-ヒドロキシナフチルフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (39mg) を得る。

mp: 255.5-258 °C

IR (Kujol): 3400, 3200, 3070, 1630, 1590, 1330, 1250, 1080, 1005, 830 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 2.98-3.12 (2H, br), 3.24-3.38 (2H, br), 4.45 (2H, d, J=5Hz), 5.15 (1H, t, J=5Hz), 6.33 (1H, t, J=7Hz), 6.97 (1H, br s), 7.22 (2H, d, J=9Hz), 7.31 (2H, d, J=8Hz), 7.37 (2H, d, J=9Hz), 8.43 (2H, d, J=6Hz)

実施例 10

8- (4-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (118.1mg) と NN-ジメチルグリシン (123.7mg) の NN-ジメチルホルムアミド (94ml) 中混合物に、3- (3-ジメチルアミノプロピル) -1-エチルカルボジミド・塩酸塩 (230mg) を加える。混合物を室温で2日間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残液をジクロロメタンと水で分配させる。水層をジクロロメタンで2度抽出する。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を減圧下で濃縮し、残液をシリカゲルを使用する薄層クロマトグラフィーに付し、得られた固体をジエチルエーテルとジソプロピルエーテルの混合物から結晶化させ、4- (NN-ジメチルアミノアセチル) -6- (4-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (15.0mg) を得る。

mp : 181.5-183.5 °C

IR (Kojol) : 3180, 1680, 1600, 1550, 1220, 1210, 1050, 1000, 840 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ) : 2.60 (br, s), 3.34-3.47 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=5Hz), 4.26 (2H, s), 5.42 (1H, t, J=7Hz), 6.99 (2H, t, J=9Hz), 7.36 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz), 7.46 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.61 (2H, dd, J=1Hz, 6Hz)

実施例 11

6- (4-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (238.8mg) とエチルイソシアネート (200 μl) のクロロホルム (18ml) 中混合物を室温攪拌中で4時間濃縮する。反応混合物を減圧下で濃縮し、油状残液をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、1-3%メタノールジクロロメタン中で抽出し、1,4-ビス (エチルカルバモイル) -6- (4-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (100mg) のメタノール (2ml)

中けん濃液に8N-メタノール性塩化水素 (8ml) を少しずつ加える。得られた透明な溶液を減圧下で濃縮する。残液にエタノール (5ml) を加え、溶液を減圧下で濃縮する。残液をアセトニトリルで結晶化させ、エタノールとアセトニトリルの混合物で再結晶し、6- (4-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン・2塩酸塩 (105mg) を黄色結晶として得る。

mp : 184-186 °C

IR (Kojol) : 3230, 3190, 3050, 2650 (br), 1882, 1830, 1600, 1500, 1230, 1200, 860, 835, 815 cm⁻¹

¹H NMR (CD₃OD, δ) : 3.43 (2H, t, J=5Hz), 3.60 (2H, t, J=5Hz), 7.29 (2H, t, J=9Hz), 7.56 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.11 (2H, d, J=6Hz), 8.78 (2H, d, J=6Hz)

実施例 12- (1) と同様にして下記化合物を得る。

(2) 6- (5-クロロチオフェン-2-イル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン・2塩酸塩

mp : 180-187 °C

IR (Kojol) : 3400, 3150, 3050, 2580, 1695, 1630 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.18 (2H, t, J=5Hz), 3.40 (2H, t, J=5Hz), 7.20 (1H, d, J=4Hz), 7.38 (1H, d, J=4Hz), 8.07 (2H, d, J=6Hz), 8.87 (2H, d, J=6Hz)

実施例 13

4- [3- (4-アセチルオキシ-3-メトキシフェニル) プロペノイル] -6- (4-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (110mg) のメタノール (10ml) 中けん濃液に、硫酸水素ナトリウム (110mg) を加える。室温で6時間攪拌後、混合物を水中に注ぐ。固体を濃縮し、水とメタノールで洗浄し、乾燥して6- (4-フルオロ

2-b) [1,2,4] トリアジン (150mg) と4-エチルカルバモイル-6- (4-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (15.2mg) と1-エチルカルバモイル-6- (4-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (51.3mg) を得る。

・ 1,4-ビス (エチルカルバモイル) -6- (4-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp : 198.5-198 °C

IR (Kojol) : 3300, 3250, 1890, 1555, 1510, 1210, 840 cm⁻¹

・ 4-エチルカルバモイル-6- (4-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp : 213.5-214.5 °C

IR (Kojol) : 3220, 1685, 1600, 1570, 1545, 1515, 1230, 850 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ) : 1.27 (3H, t, J=7Hz), 3.37-3.52 (4H, m), 4.00 (2H, t, J=5Hz), 4.74 (1H, t, J=7Hz), 7.00 (2H, t, J=9Hz), 7.36-7.48 (4H, m), 8.58 (2H, d, J=5Hz), 9.02 (1H, t, J=5Hz)

・ 1-エチルカルバモイル-6- (4-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp : 202.5-203.5 °C

IR (Kojol) : 3320, 3200, 1885, 1635, 1600, 1510, 1250, 1210, 840,

820 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ) : 0.78 (3H, t, J=7Hz), 2.82-3.36 (3H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 4.70 (1H, br), 5.02 (1H, t, J=6Hz), 6.95-7.10 (3H, m), 7.32 (2H, d, J=6Hz), 7.46 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.52 (2H, d, J=6Hz)

実施例 12

(1) 6- (4-フルオロフェニル) -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (100mg) のメタノール (2ml)

ロフェニル) -4- [3- (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロペノイル] -7- (ピリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (71mg) を得る。

mp : >250 °C

IR (Kojol) : 3240, 1655, 1600, 1535 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.32 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=5Hz), 6.61 (1H, t, J=6Hz), 6.83 (1H, d, J=8Hz), 7.12 (2H, t, J=9Hz), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.25 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=5Hz), 7.54 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.63 (1H, d, J=6Hz), 8.55 (1H, d, J=6Hz), 8.61 (2H, d, J=5Hz)

実施例 14

(1) 6- (4-フルオロフェニル) -7- [(ピリジン-4-イル) チオ] イミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (97mg) と水酸化ナトリウム (18mg) の無水エタノール (5ml) 中混合物を20分間濃縮する。冷却後、反応混合物を氷水中に注ぐ。分離した固体を濃縮し、水で洗浄し、乾燥する。エタノールで再結晶し、6- (4-フルオロフェニル) -7- [(ピリジン-4-イル) チオ] -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (35mg) を得る。

mp : 203-205 °C

IR (Kojol) : 3200, 3120, 1610, 1575, 1480 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, δ) : CD₃OD = 1:1, δ) : 3.25 (2H, t, J=5Hz), 3.48 (2H, t, J=5Hz), 7.04 (2H, t, J=9Hz), 7.11 (2H, d, J=6Hz), 7.74 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.30 (2H, d, J=6Hz)

実施例 14- (1) と同様にして下記化合物を得る。

(2) 6- (4-フルオロフェニル) -7- [(ピリジン-4-イル) スルフィニル] -1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp : 210-215 °C (dec.)

IR (Kojol) : 3330, 3060, 1625, 1490, 1245, 1215, 840, 820 cm⁻¹

¹HMR (CDCl₃, δ): CD₃OD = 1:1, δ): 3.25 (2H, t, J=5Hz), 3.49 (2H, t, J=5Hz), 7.06 (2H, t, J=9Hz), 7.18 (2H, d, J=7Hz), 7.75 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.10 (2H, d, J=7Hz)

(3) 6-(4-フルオロフェニル)-7-(1-メチルイミダゾ-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 223-224 °C
IR (Nujol): 3170, 3130, 3110, 3070, 1625, 1610, 1525, 1510, 1240, 1225, 1155, 840 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ): CD₃OD = 1:1, δ): 3.23 (3H, s), 3.27 (2H, t, J=5Hz), 3.46 (2H, t, J=5Hz), 6.98 (2H, t, J=9Hz), 7.00 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.23 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz)

(4) 6-(4-フルオロフェニル)-7-((ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン

mp: 183.5-185 °C
IR (Nujol): 1630, 1590, 1510, 1440, 1210, 835 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 3.0-3.14 (2H, m), 3.19-3.30 (2H, m), 4.15 (2H, s), 5.95 (1H, t, J=7Hz), 6.57 (1H, m), 7.10 (2H, t, J=8Hz), 7.16-7.27 (2H, m), 7.58-7.77 (3H, m), 8.51 (1H, d, J=5Hz)

実施例 15

6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (207mg) とメチルスルホニルクロリド (0.33ml) のピリジン (3ml) 中混合物を30°Cで16時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。分離した油状物をジクロロメタンで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥して、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し得られた油状物をメタノールから結晶化させ、1,4-ビス(メチルスルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (32mg) を得る。

mp: 182-183 °C (dec.)
IR (Nujol): 3330, 1660, 1600, 1315, 1295, 1280, 1240, 1150, 1125, 1110, 985 845 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ): 2.88 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=5Hz), 3.68 (2H, t, J=5Hz), 7.07 (2H, t, J=9Hz), 7.28 (2H, d, J=5Hz), 8.02 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.53 (2H, d, J=5Hz)

実施例 18

6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジンと無水フタル酸を反応させて4-(2-カルボキシベンゾイル)-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジンを得る。

mp: 131-133 °C
IR (Nujol): 3400, 3200, 1685, 1640, 1550, 1515, 1540, 1225, 1155, 1050, 835 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 3.37-3.46 (2H, m), 3.94-4.07 (2H, m), 6.67 (1H, t, J=7Hz), 6.95 (4H, d, J=8Hz), 7.33 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, d, J=7Hz), 7.52-7.71 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.56 (2H, d, J=8Hz)

実施例 19

7-(3-メトキシカルボニルピリジン-4-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジンから実施例 8 と同様にして7-(3-カルボキシピリジン-4-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジンを得る。

6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (150mg) を得る。

mp: 237-238 °C
IR (Nujol): 1560, 1508, 1350, 1220, 1220, 1165, 960, 795 cm⁻¹
NMR (CD₃OD, δ): 2.84 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.87 (1H, dd, J=5Hz, 15Hz), 4.10-4.18 (2H, m), 4.60 (1H, dd, J=4Hz, 15Hz), 7.04 (2H, t, J=9Hz), 7.43 (2H, d, J=5Hz), 7.48 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.80 (2H, d, J=5Hz)

実施例 16

4-アセチル-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (210mg) とメチルスルホニルクロリド (0.25ml) のピリジン (3ml) 中混合物を室温で2日間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。分離した油状物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥して、減圧下で濃縮する。得られた油状物をメタノールで結晶化させ、4-アセチル-6-(4-フルオロフェニル)-1-メチルスルホニル-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (160mg) を得る。

mp: 188-189 °C
IR (Nujol): 1685, 1560, 1440, 1345, 1155, 835, 800 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ): 2.48 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.69 (1H, m), 4.00-4.25 (2H, m), 4.82 (1H, dd, J=6Hz, 15Hz), 7.02 (2H, t, J=9Hz), 7.97 (2H, d, J=6Hz), 7.44 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.07 (2H, d, J=6Hz)

実施例 17

4-アセチル-6-(4-フルオロフェニル)-1-メチルスルホニル-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジン (148mg) の4%メタノール性水酸化ナトリウム (5ml) 中けん液を室温で2日間攪拌し、混合物に氷水を加える。分離した固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥

mp: >260 °C
IR (Nujol): 3250, 1600, 1510, 1215, 1155, 840, 810 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 2.83-3.00 (2H, br), 3.19-3.32 (2H, br), 6.52 (1H, m), 6.68 (1H, br), 6.93-7.03 (3H, m), 7.28 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.30 (1H, d, J=6Hz), 8.80 (1H, m)

実施例 20

4-[3-(3,4-ジアセトキシフェニル)プロペニル]-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジンから実施例 18 と同様にして4-[3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロペニル]-6-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジンを得る。

mp: >250 °C
IR (Nujol): 3450, 3270, 3120, 1660, 1610, 1600, 1530, 1520, 1295 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 3.32 (2H, m), 3.90 (2H, m), 6.58 (1H, t, J=6Hz), 6.80 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, d, J=8Hz), 7.07 (1H, s), 7.18 (2H, t, J=9Hz), 7.41 (2H, d, J=6Hz), 7.50-7.65 (3H, m), 8.32 (1H, d, J=18Hz), 8.60 (2H, d, J=5Hz)

International Application No. PCT/JP 91/01768

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED

International Application No. PCT/JP91/01768

Form PC732A-070 (Supplemental Sheet 07) - Pub 128 05-97

JP 9101768
SA 54859

For more details about this system, see *Official Journal of the European Patent Office*, No. 11/82.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members(s)	Publication date
WO-A- 8801169	25-02-88	US-A- 4794114 AU-A- 7880087 EP-A- 0321490 JP-T- 1503762	27-12-88 08-03-88 29-08-89 23-12-89
WO-A- 9100092	10-01-91	AU-A- 6355190 EP-A- 0411754	37-01-91 06-02-91

フロントページの続き

(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, N
L, SE), CA, JP, KR, US